

CONTRIBUTION
à l'étude des amines éthyléniques 1 - 4
et de leur produit de cyclisation

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU

Diplôme Supérieur de Pharmacien

Présentée et soutenue le Juillet 1935

PAR

H. COTTIN

Docteur de l'Université de Paris
(Pharmacie)

Professeur Suppléant à l'École de Médecine et de Pharmacie d'Angers

JURY

MM. SOMMELET, *Président.*
FABRE, *Professeur.*
FLEURY, *Agrégé.*

ANGERS

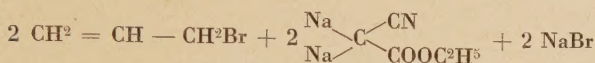
L'IMPRIMERIE DE L'ANJOU
21, BOULEVARD GASTON-DUMESNIL, 21

1935

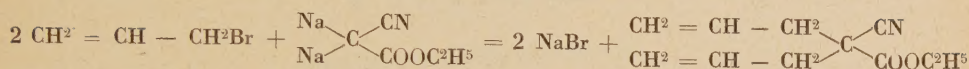
THÈSE
pour l'obtention du
Diplôme Supérieur de Pharmacien.

ERRATA

Page 23, 4^{me} ligne au lieu de :



il faut lire :



Page 93, 16^{me} ligne au lieu de :

Pour la coniine

il faut lire :

Pour l' α propylpipéridine (coniine)

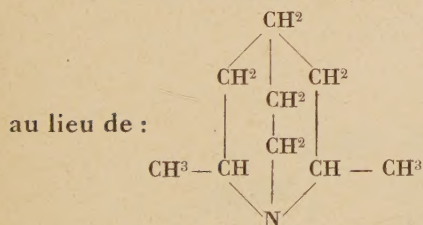
Page 93, 17^{me} ligne au lieu de :

Pour la propylpipéridine

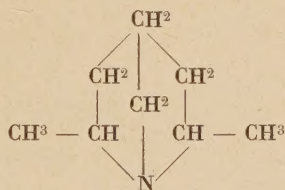
il faut lire :

Pour la β propylpipéridine

Page 94, Formule du diméthyl.aza.norcamphane



il faut lire :



CONTRIBUTION
à l'étude des amines éthyléniques 1 - 4
et de leur produit de cyclisation

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU

Diplôme Supérieur de Pharmacien

Présentée et soutenue le Juillet 1935

PAR

H. COTTIN

Docteur de l'Université de Paris
(Pharmacie)

Professeur Suppléant à l'École de Médecine et de Pharmacie d'Angers

JURY

MM. SOMMELET, *Président.*

FABRE, *Professeur.*

FLEURY, *Agrégé.*

ANGERS

L'IMPRIMERIE DE L'ANJOU

21, BOULEVARD GASTON-DUMESNIL, 21

1935

Personnel de la Faculté de Pharmacie

ADMINISTRATION

MM. GUERIN, *Doyen*, O. ✱, ☼ I.
 P. LEBEAU, *Assesseur*, O. ✱, ☼ I.
 P. DESPORT, *Secrétaire*, ✱, ☼ I.

PROFESSEURS

MM. GUERIN, O. ✱, ☼ I.....	Botanique générale.
PERROT, O. ✱, ☼ I.....	Histoire naturelle des médicaments.
COU TIÈRE, O. ✱, ☼ I.....	Zoologie.
LEBEAU, O. ✱, ☼ I.....	Pharmacie chimique.
BOUGAULT, O. ✱, ☼ I.....	Chimie analytique.
GORIS, O. ✱, ☼ I.....	Pharmacie galénique.
TASSILLY, O. ✱, ☼ I.....	Physique.
DAMIENS, ✱, ☼ I.....	Chimie minérale.
HERISSEY, O. ✱, ☼ I.....	Chimie biologique.
SOMMELET, ✱, ☼ I.....	Chimie organique.
LUTZ, ✱, ☼ I.....	Cryptogamie et Microbiologie.
FABRE, ✱, ☼ I.....	Toxicologie.
LAUNOY, O. ✱, ☼ I.....	Professeur sans chaire.

Doyen honoraire : M. RADAIS, O. ✱, ☼ I.

Professeurs honoraires : MM. BEHAL, G. O. ✱, ☼ I, membre de l'Institut.
 DELEPINE, O. ✱, ☼ I
 GUERBET, ✱, ☼ I.

AGRÉGÉS DE COURS

MM. Marc HONNORAT, ✱, ☼ I.	Législation et Déontologie pharmaceutiques.
LAUNOY, O. ✱, ☼ I....	Pharmacodynamie.
DELABY, ✱, ☼ I.....	Hydrologie et Hygiène.
PICON, ☼ I	Chimie minérale et Minéralogie.
BACH, ☼ I	Microbiologie.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. DELABY, ✱, ☼ I.	MM. BACH, ☼ I.
PICON, ☼ I.	BEDEL, ☼ I.
MASCRÉ, ☼ I.	REGNIER, ☼ I.
FLEURY, ☼ I.	

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. BEDEL, ☼ I., <i>agrégé</i> , chargé des T. P. de 1 ^{re} année	Chimie générale.
FLEURY, ☼ I., et REGNIER, ☼ I., <i>agrégés</i> , chargés des travaux de.....	Chimie analytique.
SOUÈGES, ☼ I	Micrographie.
LEROUX, ☼ I	Physique.
DEVAL, ✱, ☼ I.....	Microbiologie.
DELABY, ✱, ☼ I. PICON, ☼ I., et MASCRÉ, ☼ I.	
<i>agrégés</i> , chargés des travaux généraux de 4 ^e année.	

Bibliothécaire en Chef : M. BERNARD, ☼ I.



A la mémoire de ma petite

MARIE-ODETTE

A Monsieur le Professeur

SOMMELET

INTRODUCTION

Tout récemment encore dans une conférence à la Société Chimique de France, Mme Ramart-Lucas (1) faisait ressortir l'insuffisance des formules planes, pour l'interprétation des réactions intramoléculaires. Ces phénomènes ne se représentent, en effet, d'une façon convenable, qu'en faisant appel à des modèles stéréochimiques. Et encore dans ce cas, il est souvent difficile de prévoir avec certitude, les diverses réactions théoriquement possibles.

C'est qu'en effet, ainsi que l'a fait remarquer R. Paul (2), dans les théories stéréochimiques, ce qui détermine une réaction intramoléculaire, c'est la distance plus ou moins grande des groupements antagonistes. Or, cette distance qu'on peut évaluer (grossièrement) dans le cas des molécules simples, se modifie très certainement lorsqu'on introduit divers substituants dans cette molécule, si bien que les conclusions relatives à la formation des cycles tirées d'une étude sur les diols, les diamines simples, n'ont aucun caractère de généralité.

Et d'ailleurs, la distance des groupements antagonistes n'est pas le seul facteur de la cyclisation : il faut bien admettre, en effet, que la réactivité plus ou moins grande de ces groupements, influe sur la facilité de formation du cycle ; comme cette réactivité dépend des autres fonctions présentes dans la molécule (influence fonctionnelle), on conçoit que la prévision des réactions intramoléculaires soit extrêmement complexe.

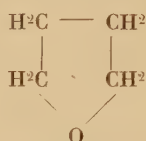
Ceci est surtout frappant lorsqu'une molécule renferme des

(1) Mme RAMART-LUCAS. — *Bull. Soc. Chim.* (1932), t. 51, p. 291.

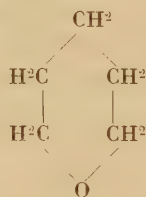
(2) R. PAUL. — *Bull. Soc. Chim.* (4^e) (1933), t. 53, p. 417.

groupements réactants à la fois en position 1-4 et 1-5 : les stabilités des cycles pentatomiques et hexatomiques étant très voisines, on obtient tantôt l'un, tantôt l'autre de ces cycles.

C'est ainsi qu'on admet aujourd'hui d'existence d'un cycle hydrofuranique :

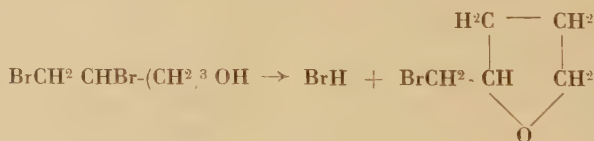


dans les hexoses engagés dans diverses combinaisons, telles que le saccharose, l'inuline (1). Au contraire, les mêmes hexoses *libres* ne renferment plus qu'un cycle hydropyranique.

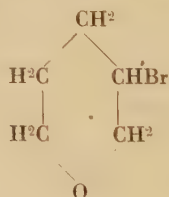


On sait, d'ailleurs, que le glucopyranose est plus stable que le glucofuranose (forme labile, ou forme γ de Fischer).

Par contre, la cyclisation du dibromopentanol ne donne que du bromure de tétrahydrofuryle (2)



à l'exclusion du bromotétrahydropyrane

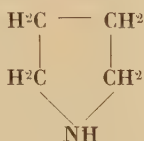


(1) HAWORT et HIRST. *J. Chem. Soc., London* (1926), 129 pp., 1858-1868.

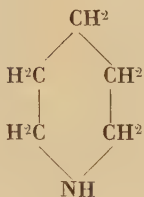
(2) R. PAUL. — *Thèse de Doctorat*, Paris (1932), p. 81.

L'étude des cycles hydropyraniques et hydrofuraniques a été entreprise par R. Paul dans le but de déterminer les conditions de formation de ces cycles et leur variation de stabilité sous l'influence de diverses substitutions.

C'est dans l'intention de faciliter une étude semblable sur les noyaux pyrrolidiniques :

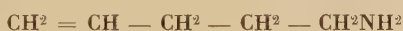


et pipéridiniques

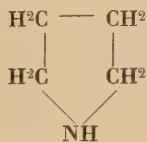


que le présent travail a été entrepris.

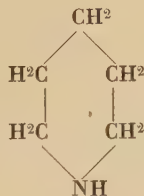
Soit, en effet, une amine éthylénique 1-4 :



il doit être relativement facile de passer par l'intermédiaire des dérivés bromés, à des composés cycliques à noyau pentatomique (I) ou hexatomique (II).



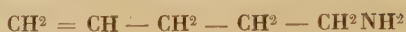
(I)



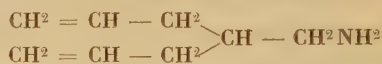
(II)

Pour une telle étude, il fallait d'abord préparer commodément et en assez grande quantité des amines éthyléniques 1-4 aussi simples que possible, de façon à éliminer l'influence des substituants.

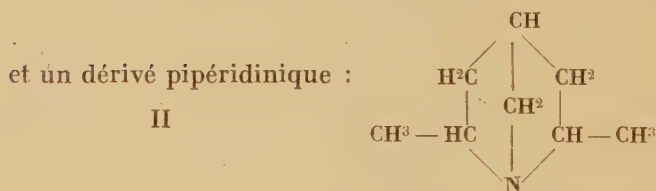
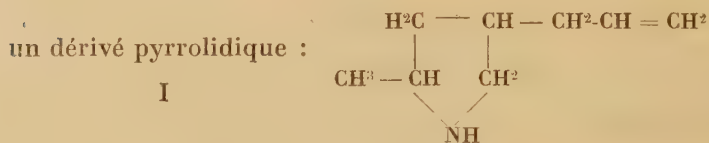
Nous avons choisi la penténylamine :



et la diallyléthylamine

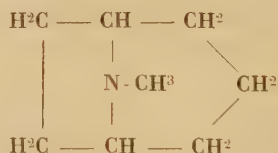


Cette dernière amine pouvait théoriquement fournir deux sortes de cycles :



L'expérience a vérifié ces prévisions.

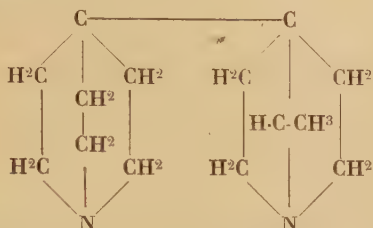
On n'avait pas encore isolé de composés simples possédant ce dernier cycle. On sait que celui-ci assez voisin du noyau du tropane :



et de la quinuclidine



existerait dans la spartéïne, selon l'hypothèse envisagée par Moureu et Valeur (1).



Enfin, on pouvait espérer, amines éthyléniques et produits de cyclisation étant isomères, déterminer l'influence de la cyclisation sur les propriétés physiques et physiologiques de ces composés. C'est pourquoi, nous avons cru utile de compléter notre travail par une étude pharmacologique des produits obtenus nous réservant par la suite, la possibilité d'en faire une étude physiologique plus complète.

Le présent travail comprendra donc 5 parties :

- 1) Préparation des matières premières.
- 2) Préparation et étude des nitriles allyl et diallylacétiques.
- 3) Préparation et étude des allyl et diallyléthylamines.
- 4) Etude de la cyclisation de l'allyl et de la diallyléthylamine.
- 5) Etude de la toxicité des produits obtenus.

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à M. Sommelet, professeur à la Faculté de Pharmacie, pour les conseils qu'il a bien voulu me donner; son accueil si bienveillant a été pour moi le plus précieux des encouragements.

Je dois aussi assurer de toute ma gratitude M. Fabre, professeur à la Faculté de Pharmacie, pour l'intérêt qu'il m'a témoigné et les indications qu'il m'a si aimablement données.

Enfin, je dois remercier M. R. Paul, professeur à la Faculté libre des Sciences d'Angers, qui a mis à ma disposition les ressources de son laboratoire et qui m'a fait profiter de son expérience dans un ordre d'idée qui lui est familier.

(1) MOUREU et VALEUR. — *Ann. Ch. Phys.*, t. 27, p. 245 (1912).

PREMIERE PARTIE

REMARQUES PRÉLIMINAIRES SUR LA PRÉPARATION DES MATIÈRES PREMIÈRES

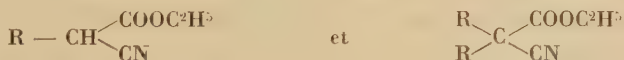
ALLYL ET DIALLYLCYANACÉTATE D'ÉTHYLE

On sait que l'éther cyanacétique



renfermant un chaînon méthylénique, situé entre deux groupements électro-négatifs, peut fournir des dérivés métalliques. Ces dérivés sont de deux sortes : monosubstitués, si un seul atome d'hydrogène est remplacé par le sodium et disubstitués, si les deux atomes d'hydrogène sont remplacés par le métal.

Sous l'action d'un composé halogéné, il s'élimine l'halogénure correspondant et les dérivés sodés précédents donnent naissance respectivement aux éthers :



A première vue, en traitant une molécule d'éther cyanacétique par une molécule d'éthylate de sodium, puis en condensant le dérivé sodé obtenu avec une molécule d'halogénure alcoolique, on devrait obtenir le dérivé monoalcoylé. En fait, la réaction n'est pas aussi simple; il se produit toujours une certaine quantité de dérivé disubstitué, ainsi qu'en témoignent les exemples suivants :

Fischer et Brieger (1), préparant l'allylpropylcyanacétate d'éthyle, constatent, après avoir fait agir l'iodure de propyle sur le dérivé monosodé, la formation de dipropylcyanacétate.

Avant ces auteurs, Mlle Freylon (2) avait observé la formation exclusive de diisobutylcyanacétate dans la condensation du bromure d'isobutyle avec le cyanacétate sodé, contrairement à ce qu'indiquait L. Henry (3), qui dans les conditions où il avait opéré avait cru obtenir seulement le dérivé monosubstitué.

Mais l'étude systématique de ces phénomènes a surtout été faite par Hessler et Lamb (4) qui ont examiné l'influence des radicaux alcoylés sur l'acidité de l'hydrogène du cyanacétate. Le rendement en éthers mono et dialcoylés pour un certain nombre de radicaux est résumé dans le tableau ci-dessous, relatif à la condensation d'une molécule d'halogénure avec une molécule d'éther cyanacétique sodé.

RADICAUX	NATURE du SOLVANT	Rendement en dérivé mono-alcoylé calculé en cyanacétate %	Rendement en dérivé dialcoylé
Ethyle.....	Alcool méthylique.....	14.74	12.22
	Alcool éthylique.....	26.21	22.15
Isoamylique.....	— isoamylique.....	24.04	20.72
Isobutylique.....	— isobutylique.....	4.87	39.37
Butylique normal....	— éthylique.....	25.86	6.10

La condensation avec les halogénures d'allyle n'a pas été tentée, mais étant donné la grande mobilité de l'halogène associé au radical allyle, on peut prévoir la formation d'une forte proportion de dérivé diallylé. Cette prévision est vérifiée par nos travaux.

(1) FISCHER et BRIEGER. — *B. Deutsch Chem. Gess.*, t. 48, p. 1515-1530; 9 (1915).

(2) Mlle FREYLON. — *Ann. Chim. Phys.* (VIII), 19, p. 566 (1910).

(3) L. HENRY. — *Jahresberichte*, t. I, p. 638 (1889).

(4) HESSLER et LAMB. — *Am. Chem. Soc. T.* 38, p. 909-916 (1916).

De nombreux auteurs en effet ont signalé dans des réactions différentes d'allylation, la présence souvent indésirable du composé disubstitué.

Citons notamment : Mme Ramart et Mlle Amagat (1), dans la préparation du cyanure d'allylbenzyle.

Cornubert (2), dans le cas de l'allylcyclohexanone.

Paul (3), qui écrit au sujet de l'allylacétate d'éthyle : « Il est assez difficile de le séparer complètement du diallylacétate d'éthyle dont la production est inévitable, malgré l'emploi d'un excès de malonate dans la préparation de l'allylmalonate. » Cependant la proportion de diallylacétate formé dans cette réaction n'est pas considérable. Les queues provenant de 600 gr. de penténol ont permis, à cet auteur, d'isoler seulement 10 gr. de diallyléthanol. Comme les atomes d'hydrogène du groupement méthylénique du cyanacétate sont beaucoup plus acides que ceux du malonate, il était normal de prévoir dans notre allylation, la production de quantités importantes de diallylcyanacétate.

On pourrait interpréter ces phénomènes en admettant que la mobilité de l'hydrogène méthylénique est accrue par le voisinage d'un substituant. Le dérivé monosubstitué, plus « acide » que l'éther cyanacétique décomposerait le dérivé sodé de cet éther :



Ainsi s'expliquerait la formation de disubstitué, malgré l'excès de cyanacétate.

Cette hypothèse a été émise par V. Meyer et P. Jacobson (4); R. Dolique (5) tout récemment, déclare que ses essais ne la confirment pas; il croit, au contraire, à l'existence simultanée

(1) Mme RAMART et Mlle AMAGAT. — *Ann. de Chimie*, 10 (1927), 8, p. 272.

(2) R. CORNUBERT et A. MAUREL — *Bull. Soc. Chim.* T. 49, p. 1503 (1931).

(3) R. PAUL. — *Thèse Doct. ès-sc.*, p. 34. Paris (1932).

(4) V. MEYER et J. JACOBSON. — *Lehrbuch der org. chem.* I (2^e édition, (1909), p. 347.

(5) R. DOLIQUE. — *Ann. de Chimie*. T. XV, 10^e série (1931), p. 425.

des malonates mono et disodé après la sodation et avant toute introduction d'halogène.

Notons que Paal et Hoermann (1) avaient déjà soutenu la même opinion.

Nous ferons remarquer cependant que les résultats de l'alcoylation sont fort variables, et semblent dépendre surtout des radicaux associés au groupement malonique sodé; les travaux précités de Fischer et Brieger, Mlle Freylon, Hessler et Lamb, viennent à l'appui de cette assertion. Le défaut de l'hypothèse admise par R. Dolique est précisément de ne pouvoir rendre compte de ce rôle du radical dans le rapport monoalcoylé-dialcoylé.

Quelles sont les précautions prises par les auteurs précédents pour éviter ou seulement atténuer cette diallylation ?

On a essayé d'abord l'alcoylation avec des halogénures différents.

Mlle Freylon fait réagir le bromure d'isobutyle sur le cyanacétate sodé, elle note une transformation totale en dérivé disubstitué.

Hessler et Lamb avec l'iodure constatent la présence d'une petite quantité de monoisobutylcyanacétate. D'après ces auteurs, l'iodure favorise également la formation à l'éther monobutylcyanacétique normal; le bromure donne un rendement de 50 % moindre.

Cornubert affirme, par contre, que dans le cas de l'allylation, des cyclohexanones, l'iodure favorise la disubstitution.

Cet auteur signale, en outre, le rôle de la concentration dans le développement de la réaction; la dilution étant augmentée la quantité de produit diallylé formé décroît, au point de devenir négligeable. Par exemple, l'allylation des cyclohexanones effectuée avec 500 gr. d'éther utilisé comme solvant, donne un rendement important en composé diallylé. Au contraire, l'opération conduite avec 1.000 grs d'éther fournit seulement le dérivé monosubstitué.

L'influence du solvant a été indiquée par Hessler et Lamb, qui ont essayé la condensation de l'éther cyanacétique dans

(1) PAAL et HOERMANN. — *B. Deutsch Chem. Ges.*, 22 (1889), p. 3225.

les alcools : méthylique, éthylique, isoamylique et isobutylique. Ils n'ont pas trouvé de différence appréciable de rendement (1).

Nous avons donc été amenés par la force des choses à étudier d'une manière toute particulière, la réaction des halogénures d'allyle sur l'éther cyanacétique sodé. Cette première partie de notre travail sera ainsi divisée :

CHAPITRE I : Matières premières :

- a) Cyanacétate d'éthyle ;
- b) Halogénures d'allyle.

CHAPITRE II : Allylcyanacétate d'éthyle :

- a) Préparation ;
- b) Influence des halogènes sur le rendement ;
- c) Influence de la proportion de cyanacétate ;
- d) Influence de la concentration ;
- e) Influence de la température.

CHAPITRE III : Diallylcyanacétate d'éthyle : préparation et propriétés.

CHAPITRE IV : Acides allyl et diallyl acétique.

(1) Ils ont obtenu un phénomène d'alcolyse, ce qui était à prévoir.

CHAPITRE PREMIER

LES MATIÈRES PREMIÈRES - CARACTÈRES PHYSIQUES ET MÉCANIQUES GÉNÉRAUX

a) *Cyrométhyle d'éthyle*

Le cyrométhyle d'éthyle est un produit très pur et blanc. On peut en faire un mélange d'un pur avec une certaine quantité.

Les premières phases de la réaction du cyrométhyle d'éthyle sur le cyrométhyle pur sont les mêmes que celles du cyrométhyle pur.

On a pu en faire un mélange avec le cyrométhyle d'éthyle sur le cyrométhyle pur. On a pu en faire un mélange avec le cyrométhyle pur. On a pu en faire un mélange avec le cyrométhyle pur. On a pu en faire un mélange avec le cyrométhyle pur.

Pour 200 grs de cyrométhyle, on a obtenu environ 100 grs de cyrométhyle restant, soit 20,5 % du rendement théorique.

D'après l'expérience (1), il serait possible d'augmenter le rendement de cette réaction en remplaçant le cyrométhyle pur par le cyrométhyle pur. Cette proposition d'augmenter le rendement de cette réaction, le cyrométhyle pur est en effet pur. On a pu en faire un mélange avec le cyrométhyle pur. On a pu en faire un mélange avec le cyrométhyle pur.

(1) On a pu en faire un mélange avec le cyrométhyle pur de 100 grs.

(2) On a pu en faire un mélange avec le cyrométhyle pur de 100 grs.

tration en chloracétate, en prenant la moitié de la quantité théorique de cyanure de sodium, le rendement obtenu serait 66 %, calculé par rapport au cyanure.

b) Halogénures d'allyle

Nous avons été amenés à préparer les chlorures, bromures et iodures.

1° *Bromure d'allyle*. — Des trois halogénures, le bromure est celui que nous avons le plus employé. Sa méthode de préparation est, en effet, la plus avantageuse si l'on suit la technique donnée par l'« *Organic synthèses* » (1). Cette méthode qui tient compte de la grande mobilité du groupement oxyhydrile de l'alcool allylique, est préférable à celle qui consiste à saturer cet alcool de gaz bromhydrique. Elle permet d'utiliser de l'acide bromhydrique aqueux et diminue la production de bromure de triméthylène.

Dans un ballon à fond rond de 3 litres, on verse successivement 1.000 grs d'une solution d'acide bromhydrique à 48 % et 300 grs d'acide sulfurique concentré. Au mélange, on ajoute 385 cc. d'alcool allylique commercial à 70 % contenant 233 cc. d'alcool pur.

Le ballon est muni d'un entonnoir à robinet, d'un agitateur mécanique et d'un réfrigérant descendant. On met en marche l'agitateur mécanique, puis on ajoute par le tube à entonnoir 300 grs d'acide sulfurique concentré. On chauffe doucement, le bromure d'allyle distille entièrement en une heure environ; il est avantageux de conduire lentement l'opération.

Le bromure brut est lavé avec une solution diluée de carbonate de soude, puis décanté et séché sur du sulfate de soude. Pour l'obtenir très pur, il est utile de le redistiller; le bromure passe entre 69° et 72°.

Pour la préparation des allyl et diallyl cyanacétates ou des allyl et diallyl malonates, le bromure n'a pas besoin d'être redistillé.

(1) *Organic synthèses*. T. I, p. 3.

Le rendement pour les chiffres indiqués ci-dessus est de 445 grs à 465 grs. Soit, 90 à 92 % du chiffre théorique.

2° *Chlorure d'allyle*. — Ce dérivé halogéné ne peut être préparé par la méthode précédente, il faut employer le procédé classique : envoyer un courant d'acide chlorhydrique dans l'alcool allylique jusqu'à saturation. Les rendements sont notablement inférieurs à ceux obtenus pour le bromure.

3° *Iodure d'allyle*. — On l'obtient selon la méthode donnée par Béhal (1) à partir de la glycérine, du phosphore rouge et de l'iode. L'iodure d'allyle ainsi préparé contient de petites quantités d'iodure d'isopropyle difficile à séparer. Cette impureté serait susceptible de nous causer une grande gêne dans la purification des produits que nous nous sommes proposés d'étudier : la penténylamine serait souillée d'isoamylamine, la diallyléthylamine de diisopropyléthylamine.

En résumé, nous avons utilisé le plus souvent le bromure parce qu'il se sépare facilement, et qu'on peut l'avoir très pur avec d'excellents rendements.

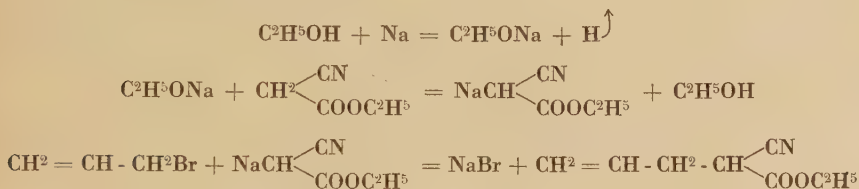
(1) BÉHAL — *Bull. Soc. Chim.* (2), t. 47, p. 875 (1887).

CHAPITRE II

ALLYLCYANACÉTATE D'ÉTHYLE

a) Préparation

Comme il a été indiqué précédemment, on utilise la suite des réactions ci-dessous :



Dans un ballon de 2 litres en pyrex, muni d'un entonnoir à brome et d'un réfrigérant ascendant efficace, on verse 270 grs d'alcool absolu, dans lequel on projette par tiers 23 grs de sodium bien sec.

Par l'entonnoir à brome, on ajoute ensuite, d'un seul coup, 113 grs de cyanacétate d'éthyle, le dérivé sodé précipite rapidement sous forme d'une masse blanche gélatineuse; l'échauffement est notable.

On fait alors tomber goutte à goutte, car la réaction est très violente, 126 grs de bromure d'allyle. Comme l'indique Paul (1) pour les malonates, le bromure réagit aussitôt introduit, autrement on risque un départ brutal de la réaction avec projections de liquide et engorgement du réfrigérant.

On termine l'opération, en laissant quelque temps au B.-M. de telle sorte qu'il se produise un léger reflux.

(1) R. PAUL. — *Thèse de Doctorat*, Paris (1932), page 32.

On renverse le réfrigérant et on distille la majeure partie de l'alcool au B.-M.

Après refroidissement, on verse autant d'eau qu'il reste de produit. L'eau dissout le bromure de sodium formé et l'allylcyanacétate d'éthyle se sépare sous forme d'une couche huileuse et cela d'autant mieux qu'il reste moins d'alcool.

Le rendement en produit brut est environ 140 grs pour les quantités indiquées ci-dessus.

Ce produit est ensuite séché sur du sulfate de sodium et soumis à la distillation fractionnée sous pression réduite.

P. Henry (1) avait employé la distillation sous pression normale, d'après lui l'allylcyanacétate d'éthyle bout à 224°.

Notre rectification ne nous a pas fourni un produit bouillant à point fixe, mais un mélange qui, soumis à la distillation fractionnée avec une colonne de 80 cm. de hauteur, dont 60 cm. de pointes, nous a donné les résultats suivants, sous pression de 29 m/m, après plusieurs tours :

Fraction	111°-113°.....	15 grs
—	113°-117°.....	3 —
—	117°-123°.....	2 —
—	123°-125°.....	20 —
—	125°-132°.....	5 —
—	132°-135°.....	35 —

La première fraction 111°-113° est constituée par du cyanacétate d'éthyle, nous avons pu établir l'identité de cette fraction :

1° Grâce à son point d'ébullition : l'éther cyanacétique bout, en effet, vers 105° sous 20 m/m; notre première fraction distillée sous 20 m/m passe entre 104 et 107°.

2° Par la réfraction moléculaire, de cette fraction, qui correspond à celle du cyanacétate d'éthyle.

$D_{15}^{21} = 1,053$, $n_D^{21} = 1,42205$; R. M. trouvé : 27,26 ; R. M. calculé : 26,74.

(1) P. HENRY. — *Bull. Acad. Royale de Belgique*, 3^e série, t. 18, p. 678, (1889).

La deuxième fraction importante, 123-125°, est constituée par l'allylcyanacétate d'éthyle : ce produit toutefois n'est pas encore à l'état pur.

Une réfraction moléculaire s'est révélée trop forte par rapport à la réfraction moléculaire calculée. Il a fallu plusieurs distillations successives, laissant chaque fois des queues importantes pour arriver à un résultat convenable :

$D_4^{20} = 1,006$; $n_D^{20} = 1,435668$; R. M. trouvé : 39,98; P. M. calculé : 40,10.

Enfin la dernière fraction est constituée par du diallylcyanacétate d'éthyle à l'état pur, en effet, les constantes sont les suivantes :

$D_4^{20} = 0,971$; $n_D^{20} = 1,41112$; R. M. trouvé : 53,56; P. M. calculé : 53,48.

Ces distillations sont longues et difficiles, elles ne nous donnent pas la composition exacte du mélange que nous avions cru être constitué surtout par du dérivé monoalcooyle.

Ainsi pour connaître la composition du produit de cette réaction nous avons dû nous adresser à d'autres méthodes.

Méthode utilisant les indices de brome.

On se débarrasse d'abord du cyanacétate d'éthyle par rectifications successives le cyanacétate bout, on le sait, à 104-107° sous 20 m/m.

On prépare ensuite une solution de brome. L'halogène est dissout dans le chloroforme, on ajoute alors une petite quantité de distillat pesé; le brome se fixe sur les liaisons éthyléniques, on titre l'excès de brome par l'iodure de potassium, l'iodo est déplacé; on titre alors ce corps par l'hyposulfite de soude.

Ce procédé ne nous a pas donné satisfaction, sans doute à cause de la présence du groupe CN, sur lequel le brome est susceptible d'agir.

Méthode par saponification et séparation des nitriles.

Hessler et Lamb (1) séparent les composés mono-alcoylés des dialcoylés par saponification à froid; dans ces conditions, l'éther-sel mono-alcoylé est seul saponifié, le dérivé dialcoylé ne l'est pas.

Ici bien que la saponification de ce dernier composé soit plus lente, elle s'effectue cependant à froid, ce procédé n'était donc pas applicable. Mais si on transforme le produit de la saponification en acide, puis l'acide en nitrile, la séparation s'effectue alors aisément.

Rappelons qu'après cette série de réactions, le mélange qui est constitué par du cyanacétate, de l'allyl et du diallylcyanacétate, nous fournit :

le cyanacétate : l'acétonitrile bouillant à 80-82° ;

l'allylcyanacétate : le penténitrile, qui passe entre 143 et 145°.

le diallylcyanacétate : le diallylacétonitrile dont le point d'ébullition est compris entre 184°-186°, sous pression normale.

Partant des quantités indiquées ci-dessus, nous avons obtenu :

Fraction 80°- 83° acétonitrile).....	8 grs
— 140°-145° (penténitrile).....	6 —
— 83°-140°	1 —
— 145°-180°	1 —
— 180°-190° (diallylacétonitrile). ..	18 —

Il ressort de cet exposé, que ce mode de préparation n'est pas avantageux pour l'allylcyanacétate d'éthyle. Nous avons cherché alors à déterminer les facteurs susceptibles d'influer dans un sens favorable sur le rendement de la réaction.

(1) HESSLER et LAMB. — *Am. Chem. Soc.* T. 38, p. 909-916 (1916).

*b) Influence de la nature des halogènes sur le rendement
en allylcyanacétate d'éthyle*

1° Le chlorure d'allyle.

Avec cet halogénure, la réaction est plus brutale, et nous a paru favoriser la formation du produit diallylé.

Si on examine le produit total saponifié, puis décomposé et distillé, la fraction 140°-145° fournit seulement une partie contre 3 parties du composé passant entre 180° et 190°.

2° L'iodure d'allyle.

Dans ce cas, la réaction est un peu moins vive, mais le rendement en dérivés monoallylé n'est pas meilleur qu'avec le bromure, d'ailleurs l'iodure d'isopropyle dont il est difficile de se débarrasser complètement, comme nous l'avons indiqué précédemment, vient encore compliquer la réaction, c'est pourquoi, pour les essais suivants, le bromure a été presque exclusivement employé.

c) Influence de la concentration du cyanacétate

N'aurait-on pas presque exclusivement le dérivé monoalcoylé, en utilisant 2 molécules de cyanacétate d'éthyle pour une autre molécule des autres produits.

Nous avons obtenu effectivement une quantité plus considérable de dérivé monoalcoylé, voici les résultats obtenus en nitrile :

Fraction	80°- 85°		20	grs
—	85°-140°		4	—
—	140°-150°		12	—
—	150°-180°		1	—
—	180°-190°		12	—

Le progrès n'est, cependant, pas appréciable, parce qu'on sacrifie une quantité importante de cyanacétate d'éthyle, produit fort onéreux.

d) Influence de la dilution

Dans la préparation de la monocyclohexanone, Cornubert et Maurel (1) avaient obtenu avec l'iodure d'allyle, une quantité non négligeable de cétone dialcoylé à côté de la cétone monoallylée. Mais employant le bromure d'allyle dilué dans une grande quantité de solvant, ils ont presque réussi à éliminer complètement le produit diallylé.

A l'instar de ces auteurs, nous avons employé une quantité plus considérable de solvant, soit 540 grs d'alcool absolu, au lieu de 270 grs.

La réaction est moins violente, on peut ajouter même le sodium en une seule fois sans départ de produit, le rendement en nitrile monoallylé a été légèrement amélioré, ainsi qu'on peut s'en rendre compte par les résultats ci-dessous :

Fraction	80°- 83°	5 grs
—	83°-140°	1 gr. 50
—	140°-145°	10 grs
—	145°-180°	2 —
—	180°-190°	15 —

e) Influence de la température

Nous avons tenté un dernier essai, la réaction a été effectuée à froid, dans un mélange glace et sel, la température ne s'est pas élevée au-dessus de — 5°. Le rendement a été désastreux :

Fraction	80°- 85°	20 grs
—	85°-140°	3 —
—	140°-145°	5 —
—	145°-180°	1 —
—	180°-188°	6 —

CONCLUSION :

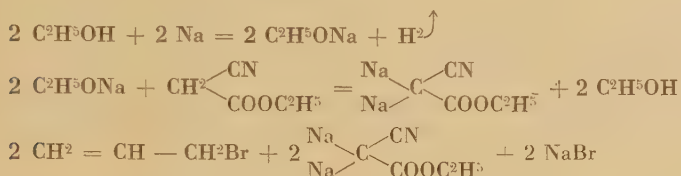
Nous n'avons pas trouvé de moyen pratique pour préparer l'allylcyanacétate d'éthyle, avec un rendement satisfaisant ; c'est pourquoi nous avons cherché à préparer le pentènenitrile par d'autres méthodes.

(1) R. CORNUBERT et A. MAUREL. — *Bull. Soc. Chim.* (1931), t. 49, p. 1503.

CHAPITRE III

LE DIALLYLCYANACÉTATE D'ÉTHYLE

On utilise la suite des réactions ci-dessous :



On opère ainsi qu'il a été indiqué dans la préparation de l'allylcyanétate d'éthyle; toutefois, ainsi que le montrent les réactions ci-dessus, les proportions employées changent.

Dans un ballon de 3 litres, on ajoutera cette fois à 540 grs d'alcool absolu, 46 grs de sodium. La quantité de cyanacétate versée ensuite reste une molécule, soit 113 grs, le dérivé disodé de cet éther-sel étant préparé, on ajoute alors avec précaution, au début, 2 molécules de bromure d'allyle, soit 225 grs.

Dans l'ensemble la réaction est moins brutale que celle conduisant au dérivé monoallylé ou aux réactions maloniques.

Le rendement est excellent; on obtient ainsi 170 grs de diallylcyanacétate d'éthyle séché et brut, soit 88 % du chiffre théorique.

Le produit brut redistillé sous 29 mm. passe entre 132°-135°.

Le distillat possède une odeur cyanhydrique faible et agréable.

$D_{15}^{21} = 0,971$, $n_D^{21,5} = 1,41112$; R. M. calculé : 53,56; R. M. trouvé : 53,48.

Pour le dosage de l'azote, le procédé de Kjeldahl, même modifié par Fleury et Levaltier, ne nous a pas donné des résultats convenables, nous avons dû employer la méthode de Dumas.

Analyse. — Subst. : 0,1799 ; $V = 11 \text{ cm}^3$; $(H - f) = 743,2$; $t = 20^\circ$. — N % trouvé : 7,01 % ; N % calculé : 7,25.

CHAPITRE IV

ACIDES ALLYL ET DIALLYLACÉTIQUE

La saponification des éthers allylcyanacétiques est bien plus facile que celle des allylmalonates correspondants, alors que pour ceux-ci il faut utiliser des solutions concentrées et chaudes de potasse, les allylcyanacétates sont saponifiés quantitativement par des solutions étendues et froides du même réactif.

Dans une solution préparée en dissolvant 60 grs de soude dans 600 grs d'eau, on introduit en agitant 210 grs d'éther monoallyl-cyanacétique. La saponification se fait lentement sans trop d'échauffement. On empêche d'ailleurs la température de s'élever en refroidissant dans l'eau; autrement, on risquerait d'altérer le radical CN.

Quand la couche insoluble a disparu, l'allylcyanacétate est passé à l'état d'allylcyanacétate de sodium. Afin de faciliter cette opération, on peut se servir avec avantage d'un appareil émulsionneur, en 2 ou 3 heures la couche insoluble a disparu. On lave alors à l'éther pour éliminer l'alcool et de l'allylcyanacétate de sodium obtenu, on libère l'acide, en ajoutant 75 grs d'acide sulfurique pour les quantités ci-dessus indiquées.

Cette addition est faite par petites portions, la température doit rester au-dessous de 30°, de façon à éviter l'hydrolyse du nitrile.

On décante la couche insoluble et on épuise 2 fois la solution par l'éther. Par évaporation, l'éther laisse un résidu huileux, qui constitue l'acide allylcyanacétique brut.

Pour préparer l'acide diallylcyanacétique, on opère exactement de la même manière.

Il faut remarquer, cependant, que la saponification est alors plus difficile; elle peut être réalisée, toutefois, en 5 à 6 heures au moyen de l'appareil émulsionneur.

L'acide diallylcyanacétique à l'état brut est comme l'acide monoallylé, un liquide sirupeux incristallisable.

E. Fischer et W. Brieger (1) ont réussi à distiller un certain nombre d'acides analogues. L'acide allylpropylecyanacétique en particulier, a pu être fractionnée dans le vide sous 0 mm. 15; son point d'ébullition est 129-130°.

Ne disposant pas des moyens d'obtenir une aussi basse pression, nous n'avons pu distiller nos acides; sous 5 à 6 mm., ils se décomposent entièrement.

Des essais de préparation d'anilides, suivant les indications de Haller et Blanc (2) ne nous ont donné que des produits incristallisables.

(1) E. FISCHER et W. BRIEGER. — *Chem. Ges. Ber* (1915), (9), t. 48, p. 1520.

(2) HALLER et BLANC. — *C. R. Ac. Sc.* 131, p. 384 (1900).

DEUXIEME PARTIE

ETUDE DES NITRILES ALLYL & DIALLYLACETIQUE

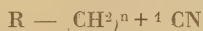
A partir des acides allyl et diallylcyanacétiques, dont nous venons d'indiquer la préparation, il est relativement facile d'obtenir les nitriles correspondants. On sait, en effet, que dans les acides cyanacétiques substitués, le voisinage du radical $—C \equiv N$ rend très mobile le groupement carboxyle $—CO^2H$; par simple chauffage, à température relativement basse (fréquemment au-dessous de 120°), il se dégage du gaz carbonique, et il se forme le nitrile avec un très bon rendement :



C'est actuellement la méthode la plus élégante que nous possédions pour passer d'un carbure halogéné :



au nitrile :



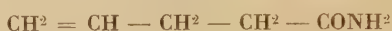
Les deux nitriles précédents, incomplètement étudiés jusqu'ici, avaient été préparés par déshydratation des amides correspondantes. A la vérité, L. Henry (1) avait bien envisagé l'emploi de l'acide allylcyanacétique pour la préparation du nitrile allylacétique, puisqu'il écrit à ce sujet : « Le nitrile allylacétique a été signalé en 1883 par Aschman. J'ai cru né-

(1) P. HENRY. — *Sur les nitriles alcools aliphatiques*, p. 175, 1^{er} vol., (1898). Hayez, imprimeur, Bruxelles.

cessaire d'y revenir pour en préciser certaines propriétés notamment son point d'ébullition, à cause de l'intérêt spécial qui s'attache à cette détermination.

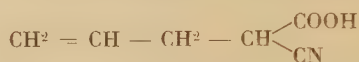
Deux méthodes permettent d'obtenir ce composé :

1° Déshydratation de l'allylacétamide.



C'est la méthode qu'a suivie Aschman et que j'ai moi-même employée.

2° Distillation sèche de l'acide allylcyanacétique.



On sait que l'on obtient facilement l'allylcyanacétate d'éthyle, par action du bromure ou de l'iodure d'allyle sur le cyanacétate monosodé.

Il n'y a pas de doute que l'acide allylcyanacétique ne fournisse le nitrile allylacétique sous l'action de la chaleur en perdant de l'anhydride carbonique. »

C'est à cette méthode que nous avons fait appel, en effet, pour la préparation du diallylacétonitrile, le diallylcyanacétate étant une matière première très abordable.

Mais elle est beaucoup moins avantageuse, contrairement à ce que pensait L. Henry, dans le cas de l'allylacétonitrile; on a vu précédemment combien il était pénible d'isoler l'allylcyanacétate d'éthyle pur et exempt de dérivé diallylé.

Aussi pour ce nitrile, avons-nous cherché et mis au point deux autres méthodes de préparation :

1° Van Epps et Reid (1) ont montré qu'il était possible de convertir les acides en nitriles, en dirigeant un mélange d'acides en vapeur et d'ammoniac sur un catalyseur de déshydratation. Tout récemment J.-A. Mitchell et A.-E. Reid (2) ont constaté que la silice gélatineuse (silicagel) desséchée, constituait le catalyseur de choix pour cette réaction.

(1) VAN EPPS et A. E. REID. — *Am. Chem. Soc.* (1916), 38, 2128.

(2) J. A. MITCHELL et A. E. REID. — *Am. Chem. Soc.* (1931), (1), 53, p 323.

Il est vraisemblable que le sel ammoniacal fourni dans une première phase, se déshydrate en amide, puis en nitrile.



En observant les indications des auteurs précités, nous avons obtenu avec un bon rendement le nitrile allylacétique à partir de l'acide allylacétique; ce dernier acide a d'ailleurs été préparé en suivant le mode opératoire récemment indiqué par Paul (1).

C'est ce procédé qui nous a fourni la majeure partie du nitrile nécessaire à nos recherches; il présente, en effet, sur le précédent, les avantages suivants :

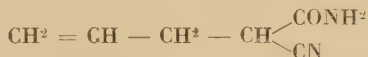
a) L'acide allylacétique s'obtient assez facilement, exempt d'acide diallylacétique.

b) On évite d'emploi du cyanacétate d'éthyle fort onéreux.

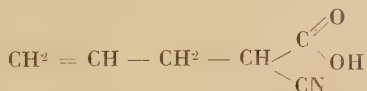
2° Cependant, la préparation de l'acide allylacétique est encore assez laborieuse, et nous avons cherché à abréger les opérations en utilisant à sa place l'allylmalonate d'éthyle.

Mailhe a montré, en effet (2) qu'un éther-sel déshydraté catalytiquement, en présence d'ammoniaque, conduisait au nitrile correspondant. On pouvait alors se demander comment se comporterait un éther malonique.

Comme il existe une notable différence de réactivité entre les deux carboxyles des acides maloniques, l'un des deux doit être déjà transformé en nitrile, alors que l'autre n'est qu'un sel ammoniacal ou au plus, en amide :



Dès lors, sous la double influence de la température et de l'eau résultant de la déshydratation du premier groupe éther, il peut survenir une hydrolyse du groupement amide, hydrolyse conduisant à



(1) R. PAUL. — *Thèse Doc. ès Sc.*, Paris (1932), Masson, éditeur, p. 32-33.

(2) MAILHE. — *Bull. Soc. Chim.* (1918), t. 23, p. 232.

composé instable qui se scinde en nitrile et en anhydride carbonique. On voit que cette théorie revient à supposer, à un certain moment, la formation d'acide allylcyanacétique. L'expérience a montré qu'il se formait, en effet, le nitrile cherché, avec un rendement médiocre, il est vrai, mais suffisamment rémunérateur si l'on tient compte du bon marché de la matière première.

En réalité, la réaction précédente ne porte que sur une partie de l'éther-sel mis en œuvre; on obtient, en effet, à côté du nitrile cherché, une masse considérable de produits de condensation.

Cette deuxième partie de notre travail sera divisée ainsi :

CHAPITRE I : Préparation et étude du nitrile allylacétique.

CHAPITRE II : Préparation et étude du nitrile diallylacétique.

CHAPITRE PREMIER

PRÉPARATION ET ÉTUDE DU NITRILE ALLYLACÉTIQUE

OU PENTÈNE 1. NITRILE 5



a) *Préparation à partir de l'acide allylcyanacétique*

Cet acide, dès 110°, se décompose, avec production de gaz carbonique; on continue le chauffage jusqu'à ce que le dégagement gazeux ait cessé, ce dont on s'assure au moyen de l'eau de chaux. Il est d'ailleurs nécessaire de chauffer avec une petite flamme, de façon à éviter l'entraînement par le courant gazeux du nitrile formé et de l'acide non décomposé. On distille ensuite jusqu'à ce qu'il ne reste presque plus rien dans le ballon.

Le distillat est séché, puis rectifié.

Le rendement, si on le calcule à partir du cyanacétate, n'est pas encourageant : on obtient 10 grs de nitrile (moyenne de plusieurs essais) pour 113 grs de cyanacétate, soit environ 14 % du rendement théorique.

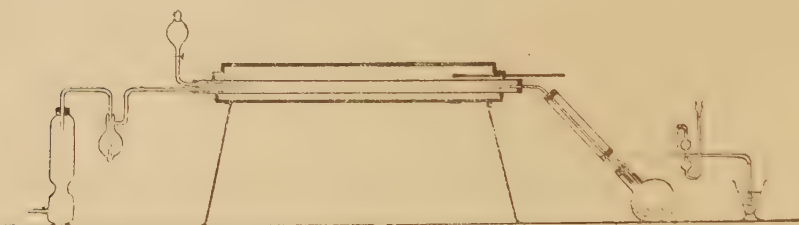
b) *Préparation à partir de l'acide allylacétique*

On prépare l'acide avec l'allylmalonate d'éthyle, suivant le mode opératoire donné par Paul, ainsi qu'il a été indiqué plus haut. L'acide est converti en nitrile, par passage sur de la silice à 480-500°, en présence d'ammoniac.

Comme générateur d'ammoniac il est préférable d'utiliser un cylindre d'ammoniac liquifié, plutôt que la solution commerciale. Le courant ainsi obtenu est plus intense, et le réglage plus facile.

L'ammoniac passe d'abord dans une éprouvette de Gay-Lussac contenant de la chaux vive (surtout utile dans le cas où on utilise la solution ammoniacale).

Le gaz sec se rend dans un compte-bulles qui permet d'apprécier la vitesse du courant.



Le tube dans lequel s'effectue la réaction est en pyrex, il mesure environ 80 cm. de longueur et 3 cm. de diamètre. On le garnit de silice préalablement desséchée par chauffage à 550°.

L'une de ses extrémités est munie d'une ampoule à robinet permettant l'introduction de l'acide allylacétique ; la partie recourbée de la tige de cette ampoule doit pénétrer d'au moins 6 ou 7 cm. dans le four ; autrement, l'expérience a montré qu'il se produisait fréquemment des obstructions dues à la formation d'allylacétate d'ammonium solide ; avec le dispositif proposé, le sel fond et n'entrave en rien l'écoulement du liquide.

L'autre extrémité du tube à catalyse est relié à un bon réfrigérant, débouchant dans un ballon à distiller ; le tube latéral de ce dernier permet d'évacuer l'excès d'ammoniac par l'intermédiaire d'un tube de sûreté. *

Le four est ensuite porté à 500-520°, la température étant contrôlée par un thermomètre sous pression d'azote ou mieux par un pyromètre.

On fait tomber l'acide à la vitesse d'une goutte toutes les deux secondes; le courant d'ammoniac est réglé de telle façon qu'il y ait un léger dégagement à l'extrémité de l'appareil. Un courant trop violent risquerait de gêner la condensation des produits obtenus.

Il est avantageux de remplacer assez souvent le catalyseur; celui-ci s'encrasse assez vite. Le contenu d'un tube correspond au traitement de 100 grs d'acide allylacétique.

Le liquide recueilli se sépare en deux couches.

La couche supérieure constituée par le nitrile est décantée, séchée sur le carbonate de potassium pur; on la rectifie ensuite en recueillant la fraction 144°-146°.

La couche inférieure aqueuse renferme de l'allylacétate d'ammonium; on peut en retirer l'acide allylacétique en acidulant avec précaution avec de l'acide sulfurique dilué; l'acide se sépare sous forme d'une huile brune que l'on décante et sèche.

Le rendement calculé par rapport à l'acide allylacétique peut atteindre 60 %.

c) Préparation à partir de l'allylmalonate d'éthyle

On emploie le même appareil que pour le traitement de l'acide allylacétique. Cependant, comme la réaction s'effectue cette fois avec départ de gaz carbonique, on est obligé de remplacer le réfrigérant où se condense le nitrile, par un long tube de grand diamètre (0 m. 06 à 0 m. 07). De cette façon, le carbonate d'ammonium qui se forme peut se déposer sans que l'on ait à craindre une obstruction de l'appareil.

Dans le ballon se condense le nitrile et une importante quantité d'alcool.

Le carbonate d'ammonium déposé dans le tube réfrigérant, retient encore une forte proportion de nitrile. On traite donc ce dépôt par l'eau qui dissout le carbonate d'ammonium et on sépare le nitrile par décantation.

La solution alcoolique de nitrile est séchée sur le carbonate de potassium avant d'être soumise à la rectification.

Partant de 500 grs d'allylmalonate d'éthyle rectifié, nous avons obtenu de cette façon environ 230 grs d'un liquide alcoolique, qui soumis à la distillation fractionnée, a donné : 110 grs d'alcool éthylique, 60 grs de nitrile et 30 grs de produits goudronneux, se décomposant au-dessus de 160°.

Le rendement calculé à partir de l'éther allylmalonique est environ 30 % du rendement théorique. Comme nous l'avons déjà fait remarquer, ce rendement pas très élevé, reste avantageux si l'on considère que l'emploi de l'allylmalonate d'éthyle au lieu de l'acide allylacétique, évite les opérations suivantes : saponification de l'éther malonique, décomposition du sel de potassium, extraction de l'acide allylmalonique et enfin pyrogénéation de cet acide.

Etude du nitrile. — C'est un liquide d'odeur agréable, légèrement cyanhydrique; il a été isolé pour la première fois par L. Henry (1). Son point d'ébullition est 145° sous 765 mm.

Analyse. — (Kjeldahl modifié), Subst. 0,3266 g. — $\text{SO}^4\text{H}^2 \text{N}/10$: 40 cm³. — N % trouvé : 17,14. — N % calculé : 17,20 pour $\text{C}^3\text{H}^7\text{N}$.

Ses constantes n'avaient pas été déterminées jusqu'ici :

$D_{15}^{14} = 0,848$, $n_D^{14} = 1,4213$; R. M. trouvée : 24,23; R. M. calculée : 24,59.

(1) Le Dictionnaire de Beilstein donne, pour le nitrile, une densité erronée $D_{15}^{13} = 1,180$, alors que L. Henry a indiqué la densité exacte dans son mémoire.

(2) FLEURY et LEVALTIER. — *Bull. Soc. Chim.*, t. 36, p. 909 (1924); t. 37, p. 330 (1925).

CHAPITRE II

PRÉPARATION ET ÉTUDE DU NITRILE DIALLYLACÉTIQUE

OU ALLYL, 4. PENTÈNE, 1. NITRILE



A) Préparation

On prépare ce nitrile par décomposition pyrogénée de l'acide diallylcyanacétique, provenant de la saponification du diallylcyanacétate d'éthyle.

On chauffe légèrement cet acide sous pression normale en évitant la distillation, ce qui est facile si l'on ne dépasse pas 110°. Tant que la réaction n'est pas terminée, le gaz carbonique se dégage. Ce dégagement ayant cessé, on rectifie sous pression, le nitrile passe alors à 85° sous 25 mm.

Le rendement est excellent malgré l'importance du résidu. Calculé à partir du cyanacétate après toutes les manipulations effectuées : diallylation, saponification, mise en liberté de l'acide, son extraction et sa décomposition, le rendement atteint 66 à 70 %. Avec 113 grs de cyanacétate, on obtient aisément 80 grs de nitrile.

B) Etude

Le diallylacétonitrile a été isolé par Oberreit (1) qui l'obtenait par déshydratation de la diallylacétamide provenant elle-même de l'acide diallylacétique; cet auteur n'indique pas

(1) OBERREIT. — *B. Deutsch. Chem. Ges.* 29 (1896), p. 2005.

le rendement. Il est, cependant, vraisemblable que la méthode utilisant la décomposition de l'acide diallylcyanacétique est beaucoup plus avantageuse.

Ce nitrile est un liquide d'odeur forte et agréable, bouillant à 85° sous 14 mm. ou 186° sous pression normale.

Analyse. — Subst : 0 gr. 2520. — $\text{SO}^4\text{H}^2 \text{ N} / 10 : 20 \text{ cm}^3$. — N % trouvé : 11.61. — N % calculé : 11,57 pour $\text{C}^8\text{H}^{11}\text{N}$.

$\text{D}_{15}^{13.5} = 0,857$, $n_{\text{D}}^{13.5} = 1,44902$; R. M. trouvée : 37,88; R. M. calculée : 37,98.

C) Hydrogénation catalytique

Le but de cet essai a été tenté en vue de déterminer le pouvoir sélectif du nickel de Raney dont l'étude a été faite récemment. Il existe évidemment une différence considérable entre les vitesses d'hydrogénation des groupements $\text{C} \equiv \text{N}$ et $\text{CH} = \text{CH}$, et il eut été fort intéressant de trouver un catalyseur d'hydrogénation plus actif vis-à-vis du premier groupement, que du second.

Dans notre cas, un tel catalyseur permettant l'hydrogénation des nitriles éthyléniques, nous aurait dispensé de recourir à la méthode de Mendius, dont le principal inconvénient est d'exiger un volume d'alcool considérable.

Le catalyseur utilisé, avait été préparé d'après les indications de Raney, en traitant un alliage nickel-aluminium, en parties égales, par une solution de soude (1).

L'expérience a révélé effectivement une sélectivité très nette du catalyseur; mais contrairement à nos désirs, celui-ci s'est révélé plus actif vis-à-vis du lien éthylénique, que du groupement nitrilique.

(1) Pour plus de détails, voir C. CHAUSSIN D. E. S. n° 553, Paris (1934), p. 22 à 25.

1° *Hydrogénation à basse température.* — Dans une bombe à hydrogénation en acier on a introduit 12 gr., 8 de nitrile et 3 g. de catalyseur; la température ambiante étant de 13°, on y a fait arriver l'hydrogène jusqu'à ce que la pression soit de 40 kgs. Au bout de 40 minutes d'agitation, la pression est tombée à 20 kgs, ce qui, d'après les constantes de l'appareil correspond à une absorption de 4 litres d'hydrogène. Le volume calculé pour la saturation des 2 doubles liaisons est de 4 l. 200.

Par rectification, on obtient un liquide bouillant à 184-185° sous la pression normales; ses constantes :

$n_D^{17} = 1,41775$, $D_{15}^{17} = 0,802$; R. M. trouvé : 39,26; R. M. calculé : 38,92.

l'identifient avec le dipropylacétonitrile



Ce composé avait été déjà isolé, avec un bon rendement, par Horing et Baum (1), dans la décomposition de l'acide dipropylecyanacétique.

De ceci, on peut conclure que les nitriles éthyléniques peuvent être transformées à froid en nitriles saturés, au moyen du nickel de Raney.

2° *Hydrogénation à chaud.* — Elle a été faite sans solvant à 110°. La diminution de pression mesurée à la température ambiante a été le double de celle constatée à froid. L'opération a duré 75 minutes, elle s'est effectuée en deux phases bien distinctes :

a) Dans un premier temps, la pression tombe de 55 k. 25 à 36 k. en 3 minutes.

b) Puis dans un second temps : la pression décroît plus lentement, le nitrile se transforme en amine. La pression baisse de 36 k. à 16 k. 5, mais cette fois en 73 minutes.

(1) HORING et BAUM. — D. R. P. 186.739 ou C. (1907), II, 1030.

Le produit de la réaction, soumis à la distillation, donne deux fractions :

a) Une première, bouillant à point fixe après plusieurs rectifications a été identifiée à la dipropyléthylamine, son point d'ébullition est 167° (1).

Un dosage acidimétrique en présence d'hélianthine a donné :
Substance : 1 gr. 57; nombre de cc. d'acide normal : 12 cc. 14
calculé : 12 cc. 3

b) La seconde fraction, rectifiée, n'a pas, malgré plusieurs essais, présenté de point d'ébullition fixe, la température croît régulièrement. Il reste dans le ballon un résidu visqueux.

Considérations théoriques sur l'hydrogénation des nitriles

Dans la réduction catalytique, à froid, du nitrile éthylénique, par le nickel de Raney, l'hydrogène se fixe sur la double liaison, on obtient un nitrile saturé.

Dans la réduction par le sodium et l'alcool absolu, la liaison éthylénique est respectée, c'est au contraire la fonction nitrile qui est hydrogénée, le produit de la réaction est une amine éthylénique.

A priori, ces différences d'action de l'hydrogène, peuvent paraître surprenantes : en effet, elles établissent qu'il ne s'agit pas d'une fixation pure et simple d'hydrogène et que le mécanisme de la réaction diffère dans chacun des cas.

Une explication de ces faits consisterait à admettre comme l'ont fait récemment Bruylants, puis R. Paul (2), que les nitriles peuvent exister sous deux formes :



Si, comme il est probable, la seconde forme est la plus facile à hydrogéner, l'équilibre doit se déplacer vers la gauche par élévation de température.

(1) ERRERA. — *Gazz. Chem. ital.*, t. 26 (2), p. 246 (1896).

(2) R. PAUL. — *Thèse Doct. ès Sc.*, Paris (1932), p. 8.

COMPARAISON DES NITRILES AVEC LEURS ISOMÈRES
ET LEURS HOMOLOGUES

Nous avons dressé le tableau suivant dans le but de comparer les propriétés physiques des nitriles que nous avons obtenus avec celles des nitriles saturés correspondant, leurs homologues non saturés inférieurs et de leurs isomères.

Les densités et les indices ont été ramenés à 15° au moyen des formules mentionnées par Roth et Einsenlohr dans leur *Réfractométrisch Hilfsbuch* (1).

NITRILES SATURÉS	Eb.	d	n_D
propanenitrile	97 - 98°	0,787	1,36888
butanenitrile	116 - 117°	0,796	1,38565
pentanenitrile	140 - 141°	0,8037	1,39305
NITRILES ETHYLÉNIQUES	Eb.	d	n_D
buténenitrile 2-1	117 - 118°	0,8351	
buténenitrile 3-1	117 - 118°	0,8343	
penténenitrile (constitution indéterminée) 2-1 ou 3-1	147 - 150°		
penténenitrile 4-1	143 - 145°	0,8471	1,42085

Pour le diallylacétonitrile, nous n'avons qu'un terme de comparaison, le dipropylacétonitrile :

	Eb.	d	n_D
dipropylacétonitrile	185°	0,8038	1,41865
diallylacétonitrile	186 - 187°	0,85565	1,44834

(1) ROTH et EISENLOHR. — *Réfractométrisch Hilfsbuch*, Leipzig (1911).

Ces tableaux sont incomplets, aussi la seule remarque possible, déjà faite par Paul (1) pour les alcools, est que : les points d'ébullition des dérivés saturés sont identiques ou tout au moins très voisins de ceux des composés non saturés correspondants.

(1) R. PAUL. — *Thèse Doc. ès Sc.*, Paris (1932), p. 48 et 49.

TROISIEME PARTIE

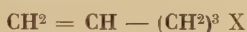
LA PENTENYLAMINE ET LA DIALLYLETHYLAMINE

Parmi les nombreuses méthodes de préparation des amines, trois étaient susceptibles d'être applicables à la préparation de la penténylamine :

1° Dégradation de l'amide hexénoïque



2° Action de la phtalimide potassique ou de l'hexaméthylènetétramine sur les halogénures de pentényle



3° Réduction du penténonitrile.

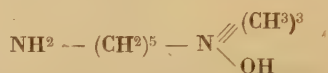
La première méthode faisait appel à l'acide hexène. 1. oïque. 6; il n'existe pas encore à l'heure actuelle de méthodes vraiment pratiques pour la préparation de ce corps.

Des difficultés de même ordre, s'opposaient à l'emploi du second procédé; R. Paul a bien préparé le chlorure et le bromure de pentényle (1), mais ce sont encore des produits trop peu abordables pour qu'ils puissent constituer le point de départ de notre travail.

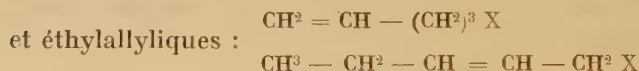
Restait le troisième procédé, réduction du nitrile allylacétique par le sodium et l'alcool absolu; c'est celui que nous avons employé, non seulement pour la penténylamine, mais pour la diallyléthylamine. Nous avons vu que les nitriles correspondants constituaient, en effet, une matière première assez accessible.

(1) R. PAUL. — *Thèse Doct. ès Sc. Paris* (1932), p. 37 et 38.

La penténylamine ou amino. 1. pentène. 4, constitue le terme le plus simple de la famille extrêmement intéressante des amines éthyléniques 1-4. Elle n'avait jamais été préparée jusqu'ici; Von Braun (1) avait bien cru l'obtenir par décomposition de l'hydrate d'ammonium quaternaire :



Mais il est probable que le chimiste allemand n'a eu entre les mains que l'hydrate de l'amine en question. Il l'a décrit, en effet, comme un liquide bouillant à 91-94°. Or, les isomères pentényliques :



ont des points d'ébullition presque identiques (2) (3) : l'éthylallylamine bouillant à 110°, et son hydrate à 92°. on voit que le point d'ébullition indiqué par Von Braun est beaucoup trop bas. On verra par la suite la justesse de ces considérations.

La diallyléthylamine avait été déjà préparée par Oberreit (4) par hydrogénation du nitrile.

Au cours de cette étude, nous avons été amenés à préparer un certain nombre de sels de ces amines : pour la plupart, ils cristallisent très mal; ceci s'accorderait avec une observation déjà faite dans une série analogue (5).

Cette partie de notre travail sera divisée ainsi :

CHAPITRE I : Préparation et étude de la penténylamine.

CHAPITRE II : Préparation et étude de la diallyléthylamine.

(1) J. VON BRAUN. — *Ann. Chem.* 382 (1911), p. 1.

(2) R. PAUL. — *Thèse Doct. ès Sc. Paris* (1932), p. 49.

(3) MEISENHEIMER. — *Ann. Chem.* 479 (1930), p. 211.

(4) OBERREIT et LJNK. — *B. D. Chem. Ges.* 29 (1896), p. 2005.

(5) PAUL. — *Thèse doct. ès Sc. Paris* (1932), p. 37.

CHAPITRE PREMIER

LA PENTENYLAMINE OU ALLYLÉTHYLAMINE



a) *Préparation*

L'appareil employé est constitué par un ballon en pyrex de 3 litres, muni d'un entonnoir à robinet, d'un agitateur mécanique et d'un grand tube coudé. Le grand tube coudé communique à un réfrigérant constitué par un serpentín de cuivre au sommet duquel on a eu soin de placer un tube à dégagement.

On emploie la quantité théorique de sodium (soit 320 grs), pour réduire une molécule de nitrile (soit 81 grs).

On introduit le sodium dans le ballon, puis par le tube à entonnoir, le nitrile dissous dans 1.400 grs d'alcool absolu.

La réaction est tumultueuse et le dégagement d'hydrogène considérable; le serpentín joue le rôle de réfrigérant à reflux. Le tube à dégagement est destiné à évacuer les traces d'amine entraînées par l'hydrogène dans un erlenmeyer contenant de l'acide chlorhydrique dilué.

Quand la réaction est un peu calmée, on met en marche l'agitateur mécanique de façon à éviter la prise en masse dans le ballon. On chauffe ensuite au bain de paraffine en évitant de dépasser 150°.

Cette opération dure environ 2 heures.

La réaction terminée, on introduit par le tube à entonnoir une petite quantité d'alcool destinée à empêcher la solidifica-

tion de la masse au refroidissement. Il est prudent en outre de verser une petite quantité d'eau pour s'assurer qu'il ne reste pas de sodium libre dans le ballon.

On monte alors l'appareil à entraînement.

La vapeur d'eau entraîne d'abord l'alcool, puis l'amine, mais le point d'ébullition de la penténylamine étant assez voisin de celui de l'eau, il se forme avec l'alcool un système d'euzéotiques, de telle sorte qu'il n'y a pas de séparation nette.

On recueille d'abord les liquides alcooliques à part, puis les liquides aqueux, jusqu'à réaction neutre à la phthaléine.

Pour isoler l'amine, nous avons procédé de la façon suivante. La totalité des liquides aqueux et alcooliques renfermant de l'amine sont traités par un excès d'acide chlorhydrique; on en prend la quantité théorique nécessaire pour saturer 85 grs d'amine; on s'assure d'ailleurs que la réaction est bien franchement acide.

En utilisant une longue colonne on distille ensuite très doucement le soluté, l'alcool passe d'abord et on arrête la distillation lorsque le thermomètre marque 95°.

Le résidu est alors repris par la soude pour libérer l'amine. Ce traitement est effectué dans la glace, l'échauffement étant considérable et pouvant occasionner des pertes d'amine. La couche insoluble est laissée sur la soude ou la baryte pendant plusieurs jours: l'hydrate se décompose et libère l'amine. Celle-ci est ensuite rectifiée plusieurs fois en laissant, à chaque reprise, les fractions sur de la soude fondue avant de les redistiller.

L'ensemble des produits redistillés, atteint 60 à 65 % du rendement théorique.

h) Propriétés

La penténylamine est un liquide d'odeur forte et désagréable. Elle est assez peu soluble dans l'eau, mais s'hydrate et se carbonate facilement.

Son point d'ébullition après un long séjour sur la soude fondue ou la baryte, est 105-106° sous 767 mm.

L'hydrate bout à 93°; c'est donc vraisemblablement lui que Von Braun avait pris pour l'amine.

Analyse. — (Kjeldahl). Subst. : 0,1727 g. — $\text{SO}_4\text{H}^2 \text{N}/10$: 20 cm^3 . — N % trouvé : 16,21. — N % calculé : 16,47 pour $\text{C}^5\text{H}^{11}\text{N}$.

Les constantes de l'amine pure et sèche sont :

$\text{D}_{15}^{16} = 0,777$, $n_{\text{D}}^{16} = 1,428$; R. M. trouvée : 28,16; R. M. calculée : 28,23.

c) Sels de la penténylamine.

Nous n'avons pu obtenir qu'un petit nombre de dérivés cristallisés :

Chloroplatinate de penténylamine



On dissout 1 gr. d'acide chloroplatinique dans trois fois son poids d'eau, puis on verse une solution de 1 gr. d'amine dans la quantité correspondante d'acide chlorydrique dilué. Le chloroplatinate dépose lentement. Les cristaux sont des aiguilles anhydres orangées qui se décomposent sans fondre vers 160° au bloc de Maquenne. Von Braun avait noté comme point de fusion : 166°.

Analyse. — Subst. : 0,1427. — Pt : 0,0479. — Pt % calculé : 33,56; Trouvé : 33,66.

Picrate de penténylamine



On dissout 3 grs 10 d'acide picrique dans la plus petite quantité possible d'alcool, on y ajoute 2 grs de penténylamine. Le produit soluble dans l'alcool ne se dépose pas. Mais par évaporation complète et lente, on obtient de gros cristaux. On les purifie par redissolution dans l'alcool et après filtration, par précipitation au moyen de l'éther de pétrole ($\text{D} = 0,650$). Le picrate cristallise en aiguilles jaunes anhydres fondant à 115-116°.

Analyse. — (Kjeldahl — modifié par Fleury et Levaltier). Subst. : 0,2144 g. — $\text{SO}^4\text{H}^2 \text{ N} / 10$: 27 cm^3 . — N % trouvé : 17,95. — N % calculé : 17,83.

Oxalate acide de penténylamine

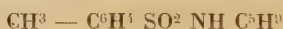


On dissout 2 grs d'acide oxalique dans le moins possible d'alcool à 95°, à chaud mais sans dépasser 50° ; on ajoute 1 gr. 90 d'amine, on maintient au bain-marie, puis on filtre. L'oxalate se dépose par refroidissement. On jette sur un filtre, on essore, puis on redissout dans une petite quantité d'alcool chaud, on filtre à nouveau, l'oxalate cristallise en paillettes nacrées fondant à 129°-130°.

Analyse. — (Kjeldahl). Subst. : 0 g. 2034. — $\text{SO}^4\text{H}^2 \text{ N} / 10$: 12 cm^3 . — N % calculé : 8,00. — N % trouvé : 8,32.

Nous avons en vain essayé d'obtenir purs et cristallisés les dérivés suivants :

Le toluène sulfamine :



On dissout dans un peu d'eau successivement : 1 gr. 70 de penténylamine, 4 grs de chlorure de paratoluène sulfamide et 1 gr. de soude avec un peu d'eau. On laisse une heure au bain-marie. Après refroidissement, on ajoute Q. S. d'acide chlorhydrique pour aciduler. On extrait ensuite à l'éther, on filtre, on évapore l'éther; on aboutit à un produit résineux incristallisable.

L'urée substituée :



On la prépare par action de l'isocyanate de phényle sur l'amine dissoute dans deux fois son volume d'éther, le produit traité par divers solvants s'est refusé à cristalliser, même après un long repos.

Le Nitrobenzoate :



Ce corps est trop soluble dans les solvants usuels et impossible à obtenir cristallisé.

Le Chloromercurate :

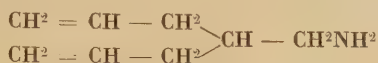


Ce composé précipite facilement par action du chlorure mercurique sur le chlorhydrate de l'amine. Ce produit cristallise, mais n'est pas défini, le résultat de l'analyse ne correspondant pas à la formule précédente.

Les chlorures, bromures, azotates, sulfates et tartrates ou bien ne veulent pas cristalliser, ou bien sont déliquescents.

CHAPITRE II

LA DIALLYLETHYLAMINE OU ALLYL. 2. AMINO. 1. PENTÈNE. 4.



a) Préparation.

On prépare l'amine par réduction du nitrile correspondant Oberreit a déjà employé cette méthode mais sous une forme peu pratique. Il introduisait le sodium par petites portions dans une solution alcoolique bouillante de nitrile. L'amine était extraite au moyen de l'éther. (1)

Nous avons employé le dispositif décrit précédemment pour la penténylamine. Il est préférable d'agir sur une demi-molécule de nitrite à la fois.

L'entraînement de l'amine par la vapeur d'eau s'effectue dans de bonnes conditions.

L'alcool est entraîné d'abord, puis l'amine, puis l'eau. La séparation se fait aisément : l'amine et l'eau n'étant pas miscibles, on peut décanter la couche aminée. L'alcool propylique remplace avantageusement l'alcool éthylique dans cette réduction. La miscibilité à l'eau est moindre et le point d'ébullition 97° laisse un écart suffisant avec l'amine dont le point d'ébullition est élevé. La réaction est aussi plus régulière.

(1) Il est évident que cette manière de procéder n'est pas avantageuse : perte d'amine à l'addition du sodium, prise en masse au refroidissement, et difficulté de l'extraction à l'éther.

L'alcool et l'eau ont retenu une petite quantité d'amine, qu'on récupère ainsi qu'il a été indiqué pour la penténylamine.

Le rendement en amine séchée et redistillée atteint 80 % du rendement théorique.

b) *Propriétés.*

C'est un liquide bouillant à 84-85° sous 20 mm soit 166-168° sous 764 mm.

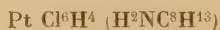
L'odeur est forte et désagréable. Cette amine se carbonate et s'hydrate facilement

Analyse. — (Kjeldahl). Subst. : 0,3584. — $\text{SO}^4\text{H}^2 \text{N}/10$: 28 cc 10. — N % trouvé : 10,98. — N % calculé : 11,20.

$D_{15}^{15} = 0,824$, $n_D^{15} = 1,4616$; R. M. trouvée : 41,55; R. M. calculée : 41,63.

c) *Sels de diallyléthylamine.*

Chloroplatinate de diallyléthylamine.



Dans son mémoire sur cette amine, Oberreit fait mention d'un précipité jaune, mais il n'en donne ni l'analyse, ni de point de fusion. Nous avons obtenu également un précipité jaune en opérant de la même manière que pour la penténylamine.

Le chloroplatinate séché se présente sous forme d'une poudre cristalline jaune foncé, qui se décompose sans fondre à 142-143°.

Analyse. — Subst. : 0,1310 g. — Pt : 0,0382 g. — Pt % trouvé : 29,18. — Calculé : 29,54.

Picrate de diallylamine.



La méthode, qui nous a permis d'obtenir le picrate de penténylamine cristallisé, nous a fournit cette fois encore de bons résultats. Le picrate de diallyléthylamine cristallise en aiguilles jaunes anhydres fondant à 138-139°.

Analyse. — (Kjeldahl modifié par Fleury et Levaltier). Subst. : 0,1886 g. — SO^4H^2 N/10 : 21,6 cm^3 . — N % trouvé : 16,03. — N % calculé : 15,81.

L'oxalate acide.



On dissout 2 grs. 50 d'acide oxalique dans le moins possible d'alcool à 95°, on ajoute 2 grs. 50 d'amine, Le sel formé est assez soluble dans l'alcool chaud et se dépose par refroidissement en fines aiguilles qu'on peut obtenir pures après plusieurs cristallisations.

Le point de fusion de ce sel est 137°.

Analyse. — Subst. : 0,1145. — SO^4H^2 N/10 = 5 cm^3 5. — N % calculé : 6,51. — N % trouvé : 6,72.

Quant aux autres sels de l'amine, les uns sont déliquescents comme le chlorure, ainsi que l'indique Oberreit et les autres ne peuvent cristalliser comme la toluène sulfamide ou l'urée substituée, ces sels étant préparés ainsi qu'il a été indiqué pour la penténylamine.

QUATRIEME PARTIE

ETUDE DES PRODUITS DE CYCLISATION DES AMINES PRÉCÉDENTES

Nous avons déjà fait ressortir plus haut l'intérêt qui s'attachait à l'étude des amines éthyléniques; celles-ci sont isomères des bases cycliques azotées. Or, on n'a pas dégagé jusqu'ici, d'une façon nette, l'influence de la cyclisation sur les propriétés physiques et pharmacologique de ces composés. C'est le désir de contribuer à une telle étude qui nous a fait entreprendre ces recherches.

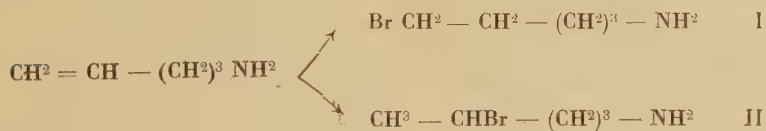
Les amines éthyléniques 1-4 et 1-5, à ce point de vue, sont doublement intéressantes; elles se transforment très facilement en bases cycliques, et celles-ci appartiennent aux séries très importantes de la pyrrolidine et de la pipéridine.

Pour obtenir cette transformation, nous avons utilisé la technique suivante, théoriquement très simple.

1) Addition d'acide bromhydrique sur la double liaison de l'amine.

2) Action de la chaleur, puis d'un alcali, sur le bromure de la bromoamine ainsi obtenu.

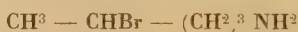
Une première question se pose : comment se fait l'addition d'hydracide pour la penténylamine? On peut envisager, en effet, la formation des deux dérivés.



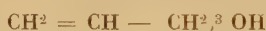
Le dérivé « anormal » I a peu de chance de se former; on sait depuis peu que la formation d'un bromure primaire dans l'addition de BrH à une double liaison terminale est due ou bien à la présence de peroxyde (1) ou bien à l'influence des autres groupements de la molécule.

L'effet peroxyde n'a pu jouer dans nos expériences; d'autre part, l'influence d'un radical sur une double liaison en 1-4 est nulle, ainsi qu'on l'a montré récemment (2). Il est donc à peu près certain que le produit d'addition de BrH à la penténylamine, est celui que prévoit la règle de Markownikof, c'est-à-dire le bromhydrate du bromoaminopentane.4.1.

L'expérience a confirmé ces considérations purement théoriques. Nous n'avons pu obtenir que des cycles à 5 chaînons, ce qui montre bien la formation de bromopenténylamine.



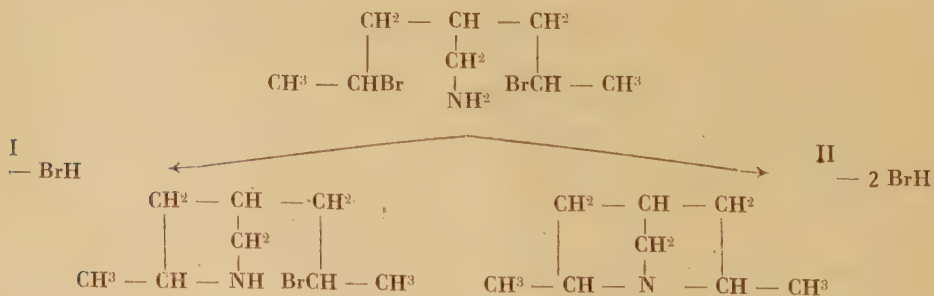
Ces résultats s'accordent d'ailleurs avec ceux qu'on a observés dans l'action de BrH sur le pentène. 4. ol. 1.



il se forme uniquement du dibromopentane 1-4 (3)



La cyclisation proprement dite de la bromoamine se fait déjà par chauffage : il nous a été impossible, en effet, de fixer à 100°, sur la diallyléthylamine les 3 molécules d'hydracide exigées par la théorie. Ceci s'explique fort bien en admettant qu'à 100°, les réactions intramoléculaires sont déjà appréciables.



(1) KARRACHE NAB et MAYO. — *Am. Chem. Soc.* (1933), t. 55, p. 2468, 2521, 2531.

(2) R. PAUL. — *Thèse Doct. ès Sc.* Masson, édit., p. 52, Paris (1932).

(3) R. PAUL. — *Thèse Doct. ès Sc.* Paris (1932). Masson, édit., p. 45.

Les amines cycliques ainsi formées ne sont plus susceptibles d'additionner l'hydracide.

Cependant, la chaleur est insuffisante à provoquer une réaction intégrale et nous avons été obligés de traiter les amines bromées par un alcali.

Si nous admettons que l'action de l'hydracide sur les amines est quantitative, l'hydroxyde alcalin pourra réagir de 3 façons ce qui complique singulièrement l'extraction des produits.

1) Il pourra éliminer un ou deux HBr entre les groupes NH et CHBr, d'une même molécule

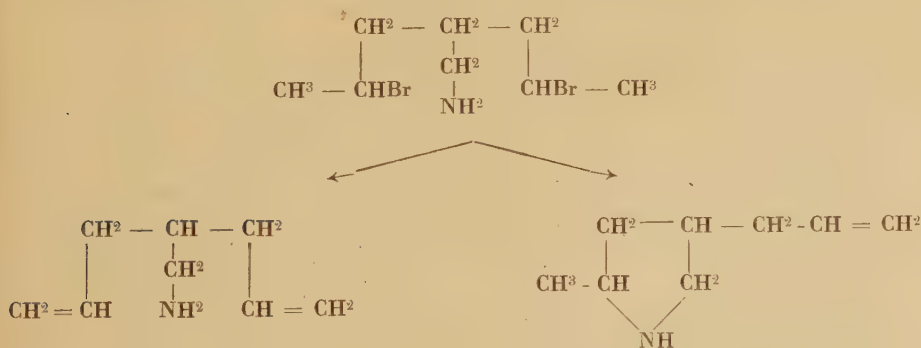
La penténylamine donnera ainsi la méthylpyrrolidine la diallyléthylamine, le diméthyl.2-6.aza.1.norcamphane (1)

2) La même réaction pourra se produire entre les mêmes groupements appartenant à des molécules différentes. On aura ainsi des amines secondaires à poids moléculaires double de l'amine initiale.



3) L'hydroxyde pourra enfin éliminer purement et simplement l'hydracide fixé dans un premier temps.

On retombera ainsi sur l'amine initiale ou dans le cas de la diallyléthylamine sur un produit de semi cyclisation.



(1) V. GRIGNARD. — *Bull. Soc. Chim.*, p. 982 et 1019, t. 45 (1929).

L'isolement des différents produits a été fait de la façon suivante :

Les amines résultant du 2^e groupe de réaction, bouillant à température élevée sont séparées par simple distillation des amines venant des 1^{er} et 3^e groupes qui ont des points d'ébullition assez voisins.

Celles-ci sont alors soumises à la méthode de fractionnement d'Hoffman utilisant les différences d'action de l'acide nitreux sur les amines primaires, secondaires et tertiaires.

On perd évidemment, dans ce procédé, l'amine primaire mais on obtient d'emblée l'amine tertiaire qui nous intéressait particulièrement et il est assez facile de récupérer l'amine secondaire de son dérivé nitrosé.

Cette partie sera divisée en deux chapitres :

CHAPITRE I : Cyclisation de la penténylamine. Étude de la méthylpyrrolidine.

CHAPITRE II : Cyclisation de la diallylléthylamine. Étude de la base tertiaire formée. Étude de la base secondaire.

CHAPITRE PREMIER

CYCLISATION DE LA PENTÉNYLAMINE

ÉTUDE DE LA MÉTHYLPYRROLIDINE

1) *Action de l'acide bromhydrique sur la penténylamine*

L'hydracide a été préparé en envoyant un courant d'hydrogène sulfuré dans du brome; le gaz bromhydrique ainsi formé se rend ensuite dans une colonne de Gay-Lussac contenant des billes de verre préalablement imprégnées de phosphore délayé dans une solution de BrH.

Le gaz ainsi débarrassé du Br en excès, est dirigé dans un ballon de Claisen muni d'un réfrigérant à reflux, et renfermant l'amine.

Le courant gazeux est réglé de telle manière, que le dégagement s'effectue bulle à bulle. La masse ne tarde pas à s'échauffer; on fait passer le courant jusqu'à refus.

Le ballon ayant été préalablement taré, on détermine la quantité d'hydracide absorbé par l'amine; 45 grs de penténylamine additionnée de 5 grs d'eau ont absorbé (déduction faite de l'absorption par l'eau), 52 grs d'acide bromhydrique. Or, 45 grs d'amine peuvent en fixer théoriquement 85 grs. La réaction n'est donc pas quantitative, puisque l'absorption de l'hydracide n'est que de 61 %.

On envoie de nouveau un courant de gaz bromhydrique dans l'amine chauffée au bain de paraffine à 120°. On constate que bien loin d'avoir absorption, il y a perte d'hydracide. Plus on insiste, plus la perte est sensible, ce qui montre bien qu'à cette

température, la cyclisation est déjà notable. On laisse refroidir, puis on ajoute en refroidissant la quantité théorique de soude nécessaire libérer l'amine. Il se forme deux couches, dans l'une se trouve l'amine (couche supérieure) et dans l'autre le bromure en solution.

On porte le ballon au bain de paraffine, et on chauffe plusieurs heures à 110°. Après refroidissement, le mélange est décanté; on sépare la couche insoluble qu'on dessèche sur la baryte ou sur la soude fondue. La couche aqueuse est traitée par l'éther, ce qui permet de récupérer une petite quantité d'amine. L'éther est séché puis distillé. On réunit les produits aminés, et on les soumet à la distillation fractionnée.

Après plusieurs rectifications, on arrive à séparer les fractions suivantes :

1°) 96°-98° : 6 grs : méthylpyrrolidine.

2°) 98°-104° : portion intermédiaire d'environ 2 grs, sans point fixe.

3°) 104°-107° : 20 grs : penténylamine.

On sépare du résidu (environ 5 grs.) une petite quantité d'une huile (2 grs.) bouillant vers 180°.

Nous n'avons pas pu identifier cette fraction, étant données les faibles quantités dont nous disposions, mais nous pensons (1) que ce composé est l'amine secondaire, la dipenténylamine, provenant d'une perte d'ammoniac entre deux molécules de penténylamine.



Le mauvais rendement de cette cyclisation, (11, 3 % du rendement théorique en méthylpyrrolidine), la difficile et incomplète fixation d'hydracide, nous ont conduit à tenter d'améliorer ce procédé.

(1) Les amines secondaires isomères bouillent vers 180°.

Nous avons supprimé la faible quantité d'eau, attribuant à celle-ci le mauvais rendement, et nous avons dirigé le gaz bromhydrique dans l'amine pure; le résultat n'est pas meilleur, au contraire, on peut en juger par ces chiffres :

penténylamine employée : 30 grs.
acide bromhydrique fixé : 32 grs.
quantité théorique : 57 grs.

L'amine absorbe donc dans ce cas 56 % de la quantité théorique.

Méthylpyrrolidine produite : 3 grs, soit un rendement de 8,5 %.

Nous avons tenté un troisième essai en dissolvant l'amine dans l'acide acétique. On sait, en effet, que dans ces conditions, l'absorption de l'acide bromhydrique est facilitée.

Il y a inconvénient, et il est à craindre qu'en employant l'acide acétique comme solvant, on favorise la formation de dérivé dibromé 1-5, comme il a été indiqué plus haut; il n'en est rien, cependant. Car dans aucun cas, nous n'avons constaté la présence de pipéridine. Le rendement n'est pas augmenté :

Penténylamine employée : 30 grs.
Acide acétique : 15 grs.
Acide bromhydrique fixé par l'amine (déduction faite de la quantité absorbée par l'acide acétique) : 35 grs.

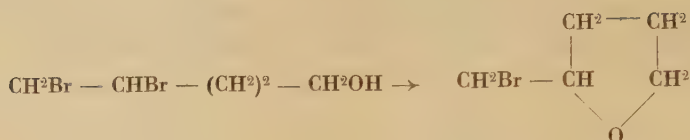
Soit : 61 % de la quantité théorique.

Méthylpyrrolidine produite : 3 grs. 5, soit un rendement de 10 %.

Etude des produits de la cyclisation

Soumis à la distillation fractionnée sous la pression normale, les produits de la cyclisation de la penténylamine donnent deux fractions principales, ainsi qu'il a été indiqué précédemment :

et le bromure de méthyltétrahydrofuryle



1°) *Fraction 96°-98°*. — Nous sommes en présence d'un liquide d'odeur forte, désagréable, moins, cependant, que la penténylamine.

Ses constantes correspondent à celles de la méthylpyrrolidine.

Analyse. — (Kjeldahl). Subst. : 0,2928. — SO^4H^2 : 35 cm^3 . — N % trouvé : 16,73. — N % calculé : 16,47.

$\text{D}_{15}^{16} = 0,822$, $n_D^{16} = 1,42955$; R. M. trouvée : 26,70 ; R. M. calculée : 26,60.

L'α méthylpyrrolidine a été préparée pour la première fois par J. Tafel et G. Fenner (1) à partir de l'oxyméthylpyrrolidine.

Les constantes indiquées par ces auteurs sont :

$$\text{Eb} = 95^\circ\text{-}96^\circ$$

$$d_{20} = 0,840$$

Le chloraurate fond à $158^\circ\text{-}161^\circ$.

Le chloroplatinate se décompose sans fondre.

J. von Braun et Steindorf (2) ont préparé cette pyrrolidine à partir de la pipéridine.

Il est, cependant, probable que le composé isolé par ces auteurs n'est pas très pur, car le point d'ébullition qu'ils lui attribuent est un peu trop élevé. (100°). De même, les indications sur les chloroplatinate et les chloraurate ne correspondent pas à celles de Tafel et Fenner.

(1) J. TAFEL et G. FENNER. — *B. D. ch. G.* t. 31, p. 906-913 (1898).

(2) VON BRAUN. — *B. D. ch. G.*, t. 43, p. 2864-2879 (1910), et VON BRAUN et STEINDORFF, *Bull.* (3), t. 34, p. 1301 (1910).

La Forge (1) note que la meilleure préparation de l' α méthylpyrrolidine « corps difficile à obtenir », est réalisée par cyclisation du chloro. I. amino. 4. pentane préparé lui-même au moyen de l'éther crésosyéthylacétylacétique.

Toutes ces préparations ne sont pas d'un bon rendement.

Mais depuis, Mlle de Jong et J. P. Wibaut (2) ont obtenu ce composé par hydrogénation catalytique du méthylpyrrol au moyen du noir de platine. Cette préparation n'est guère plus avantageuse, car si elle s'effectue avec un rendement de 75 % le méthylpyrrol est difficilement accessible. Le point d'ébullition donné par ces auteurs est 95°-96°.

2°) *Fraction 104°-107°*. Nous avons d'abord pensé que cette fraction pouvait être constituée par de la pipéridine, qui bout en effet à 106°.

Ses constantes, très voisines de celles de la penténylamine lui assignent la réfraction moléculaire suivante :

$$D_{15}^{16} = 0,780 \quad n_D^{16} = 1,42801 ; \text{ R. M. trouvée : } 28,04.$$

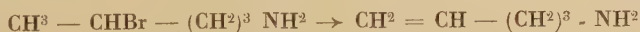
Or, la réfraction moléculaire calculée pour la penténylamine est 28,24 et sa densité 0,777, alors que la densité de la pipéridine est 0,860.

Les sels oxalate et picrate correspondent aux sels de penténylamine.

La fraction 104°-107° est donc constitué intégralement par de la penténylamine.

Conclusion. — Cette méthode n'est pas évidemment la méthode de choix pour préparer l' α méthylpyrrolidine.

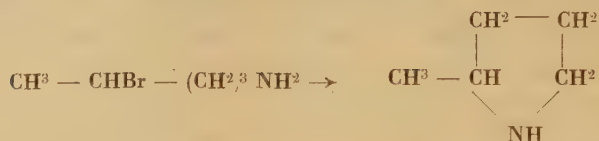
Mais nous pouvons conclure que dans les conditions indiquées ci-dessus, la bromopenténylamine donne plus facilement le composé éthylénique :



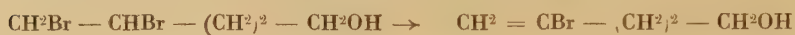
(1) F. B. LA FORGE. — *Am. Chem. Soc.* T. 50, p. 2471-2477-79 (1928).

(2) Mlle DE JONG et J. P. WIBAUT. — *Rec. Tr. P. B.*, t. 49, p. 237-246 (1930).

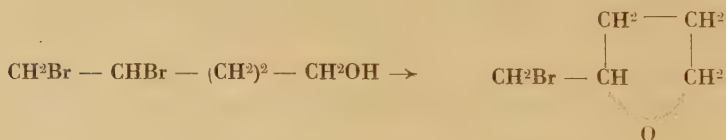
que son produit de cyclisation normal la méthylpyrrolidine



Ces résultats sont à rapprocher de ceux que R. Paul a obtenus avec le dibromopentanol. l'action de KOH donne en proportion à peu près équivalente le bromopenténol :



et le bromure de méthyltétrahydrofuryle



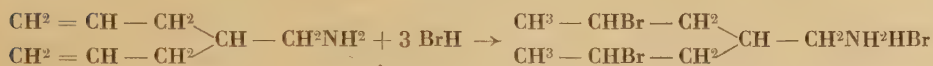
CHAPITRE II

CYCLISATION DE LA DIALLYLETHYLAMINE

ETUDE DES PRODUITS DE LA RÉACTION

1° Action de l'acide bromhydrique sur la diallyléthylamine

Théoriquement ce composé peut absorber 3 molécules de gaz bromhydrique.



Pour réaliser cette addition, nous avons employé la technique décrite au chapitre précédent pour la penténylamine.

Pour 125 grs de diallyléthylamine, on ajoute 30 grs d'eau ; comme précédemment, le ballon est taré de façon à pouvoir déterminer la quantité d'acide fixé. L'amine, qui, théoriquement peut absorber 3 molécules d'hydracide, soit 243 grs. en absorbe en réalité 206 grs. déduction faite de la quantité dissoute dans l'eau à 10°. (1)

On chauffe ensuite au bain de paraffine pendant une heure à 110-120° ; l'absorption augmente ; la quantité d'acide fixé atteint alors 225 grs. On a pris soin avant pesée et après refroidissement de saturer de gaz à 10°, de façon que la solution aqueuse ait la même concentration en gaz bromhydrique.

(1) Ces résultats sont les moyennes de plusieurs essais, ils ne diffèrent entre eux que de quelques grammes.

L'amine absorbe donc entre 2 et 3 molécules d'hydracide, ce qui dénote comme dans le cas précédent, un début de cyclisation.

Il est donc vraisemblable que nous obtenons finalement une amine monocyclique, une amine bicyclique et des produits de condensation mal définis.

Le milieu aqueux nous a semblé préférable aux autres milieux. L'inconvénient d'envoyer l'hydracide dans l'amine pure ou dissoute dans un solvant différent, réside dans la prise en masse du produit de la réaction, ce qui rend l'absorption incomplète. (Par exemple si l'on envoie le courant gazeux dans l'amine dissoute dans l'éther de pétrole, 30 grs. d'amine fixent seulement 52 grs. d'acide bromhydrique).

L'amine pure traitée dans les mêmes conditions, n'a pas mieux réagi.

La prolongation du chauffage favorise, comme il a été indiqué, la formation du dérivé dibromé, et par conséquent la formation du dérivé bicyclisé.

Un chauffage de 6 heures permet de fixer sur une molécule d'amine, jusqu'à 240 grs. d'acide bromhydrique.

2°) Action de l'hydroxyde de sodium sur les dérivés bromés

On chauffe avec la quantité théorique de soude, le mélange des dérivés bromés pendant 3 heures, au bain de paraffine à 110°-120°. Après refroidissement, deux couches se séparent. On décante la couche insoluble, on reprend le résidu aqueux par l'éther, que l'on chasse par la suite. Les produits aminés sont réunis et soumis à la distillation fractionnée.

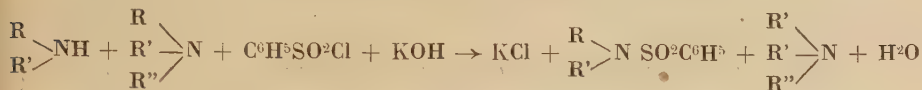
On note l'absence de point fixe malgré plusieurs distillations avec de longues colonnes. Il est donc nécessaire d'employer pour la séparation des bases primaires, secondaires et tertiaires, un procédé plus efficace.

3°) Séparations des produits aminés

Nous avons essayé deux méthodes :

a) *Méthode au benzène sulfochlorure.* On traite le mélange

des trois bases par le benzène sulfochlorure et un excès de lessive de potasse.



On extrait les amines secondaires et tertiaires insolubles, par l'éther.

Ce résidu éthéré est traité ensuite par l'acide chlorhydrique étendu.

L'amine secondaire se précipite le plus souvent sous forme d'alcoylbenzènesulfamide solide, qui, chauffée en tube scellé à 150-160° avec l'acide chlorhydrique, régénère la base secondaire.

Par traitement à l'acide chlorhydrique, la base tertiaire passe en solution aqueuse d'où elle est libérée par action de la potasse.

Cette méthode est sans doute excellente, pour obtenir une base primaire. Mais la base secondaire est extrêmement pénible à obtenir; le traitement en tube scellé n'en laisse que des vestiges. De plus, la précipitation par l'acide chlorhydrique est incomplète. L'amine tertiaire est souillée et se sépare mal.

Or, ce sont ces deux composés que nous cherchons à étudier; nous avons donc abandonné cette méthode.

b) *Méthode au nitrite de soude.* — Ce procédé classique est dû à Collie et Schryver (1) d'une part, et Van Romburgh, d'autre part (2).

Le mélange des bases est saturé exactement par l'acide chlorhydrique, et la solution est étendue à 500 cc.

On ajoute alors pour une molécule, 50 grs d'une solution de nitrite à 95 %, on acidule ensuite par 100 cc. d'acide chlorhydrique.

(1) COLLIE et SCHRYVER. — *Chem. Soc.*, t. 57, p. 774, 1890.

(2) ROMBURG. — *Rec. Pays-Bas*, t. 5, p. 248 (1886).

L'amine primaire est sacrifiée, étant transformée en alcool. L'amine secondaire forme un dérivé nitrosé qui se sépare à la surface avec l'alcool.

La base tertiaire n'est pas altérée et reste à l'état de sel dans la solution aqueuse.

La couche huileuse est séparée soigneusement. (Cette séparation est quelquefois rendue difficile par la formation de gou-drons qui prennent naissance au cours de la nitrosation).

On la lave avec un peu d'eau, et on la soumet, pendant 4 heures environ, au réfrigérant ascendant avec 200 cc. d'acide chlorhydrique, le dérivé nitrosé est complètement décomposé. L'alcool surnage, on le sépare.

L'amine secondaire régénérée est en solution à l'état de chlorhydrate qu'on décompose par la soude; on a ainsi l'amine libre.

On obtient la base tertiaire par un traitement semblable, sur la solution précédente.

Pour une molécule de diallyléthylamine soit 125 grs. on a les rendements suivants :

40 grs. de produits tertiaires.

6 grs. d'amine secondaire.

3 grs. d'alcool dérivé de produits primaires.

Cette séparation, on le voit, est, en effet, assez pénible, le poids de produits distillés avant cette opération était d'environ 100 grs. (Ces rendements sont des rendements moyens).

Nous avons traité par portions de 30 à 40 grs., plus de 300 grs. de diallyléthylamine. Nous avons tenté d'obtenir un meilleur rendement. Ayant remarqué que l'ébullition avec l'acide chlorhydrique détruit en même temps que la nitrosamine une portion importante d'amine secondaire, nous avons essayé un autre procédé, dû à Jones et Kennèr, pour régénérer les bases secondaires de leur nitrosamines. (1)

Lorsque l'on traite les dérivés nitrosés par une solution de chlorure cuivreux chlorhydrique à température ordinaire, il se dégage de l'oxyde d'azote; ce dégagement est quantitatif.

(1) F. G. S. JONES et KENNER. — *J. Chem. Soc.*, p. 711-715 (1932).

Mais nous avons dû renoncer à cette réaction dans laquelle l'oxyde d'azote est trop long à se dégager. Nous sommes donc revenus à la réaction classique, qui, d'ailleurs, donne une bonne séparation des produits aminés. Nous avons pu nous en rendre compte par les procédés suivants :

1°) *Par action du brome.* — D'après la quantité d'halogène fixée sur les doubles liaisons, on peut calculer ce qui reste de composés éthyléniques. Cet essai, effectué avant la séparation, nous avait révélé alors le fait, que les bases tertiaires se trouvaient être en quantité dominante dans le mélange.

2°) *Procédé indiqué par Ulmann (1).* — On dissout un peu de substance dans la quantité nécessaire d'acide chlorhydrique, on y ajoute un peu de solution de nitrite de soude dans la glace.

Si la solution reste claire et incolore et se combine avec une solution alcaline d'acide naphthol sulfonique en donnant un colorant azoïque, on a une base primaire.

Si la solution est trouble et s'il se sépare, une substance huileuse, on a la nitrosamine, ce qui caractérise la base secondaire.

Enfin, si la solution est colorée en jaune orange, et si l'on a un précipité soluble dans beaucoup d'eau, on se trouve en présence d'amine tertiaire.

Nous avons pu ainsi vérifier la bonne séparation des bases secondaires et tertiaires.

4°) *Etude des produits de la réaction*

A. — PRODUITS TERTIAIRES

On soumet le composé venant de la séparation à une rectification rigoureuse. Nous ne sommes pas en présence d'un corps pur, mais d'un mélange d'où on extrait par distillation fractionnée, le corps bicyclique.

(1) F. ULMANN. — *Travaux pratiques de Chimie organique*. Dunod, éditeur, Paris (1904), p. 173.

A la quatrième distillation, le fractionnement se présente ainsi :

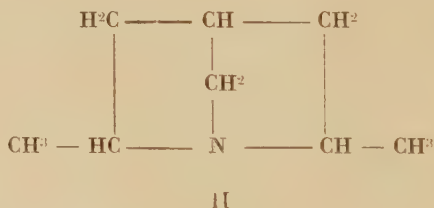
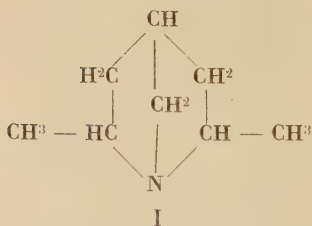
154-156°	12 grs.
157-167°	5 grs.
167-172°	8 grs.
172-180°	6 grs.
Résidu à 180°	4 grs.

1°) *Fraction : 154-156°*. — Le composé bicyclique se trouve dans la première fraction. Son point d'ébullition est 154-156° sous 760 mm. Ce produit rectifié de nouveau, est un liquide d'odeur vireuse rappelant celle des solanées. Sa réfraction moléculaire correspond au corps de formule ci-dessous I ou II.

Analyse — Subst. : 0,1908; $\text{SO}^4\text{H}^2 \text{ N}/10$: 15 c. 6. — $\text{N} \% = 11,44$ trouvé; $\text{N} \% = 11,20$ calculé.

$\text{D}_{15}^{15} = 0,890$, $n_D^{15} = 1,54942$; R. M. trouvée : 38,49; R. M. calculée : 38,60.

Nous avons été amenés à choisir entre les deux formules



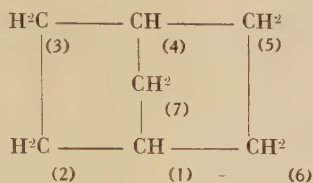
La formule I fait ressortir l'analogie avec la quinuclidine, de plus, elle nous fait comprendre la différence d'action de l'acide bromhydrique sur les pentényl et diallyléthylamines. Il y a formation dans le premier cas d'un cycle à cinq chaînons; dans le second cas, d'un cycle à six chaînons plus stable.

Mais la formule II répond mieux au nom donné par la nomenclature internationale. En effet comment nommer ce composé ?

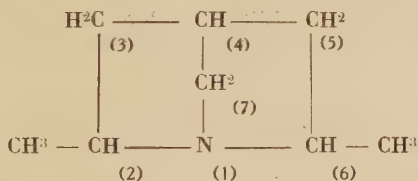
Nous avons consulté le rapport Grignard (1) et nous y avons trouvé ce qui suit :

« Tout en conservant les noms des composés hétérocycliques universellement adoptés, le nom des autres composés hétérocycliques est dérivé de celui du composé homocyclique correspondant, en y ajoutant le nom des hétéroatomes terminés en a ».

Pour l'azote le nom de l'hétéroatome est aza. Le composé homocyclique correspondant à notre base tertiaire est le norcamphane.



Il conviendra donc de nommer notre amine : « Le diméthyl 2-6. aza. 1. norcamphane » et de lui donner la formule suivante :



Sels de l'amine :

a) *Le chloroplatiné* : $\text{Pt Cl}^6\text{H}^2 2 (\text{H}^2\text{N C}^8\text{H}^{15})$

On fait dissoudre l'amine dans un peu d'acide chlorhydrique dilué, on l'ajoute ainsi dans une solution contenant l'acide chloroplatinique, dissout dans trois fois son poids d'eau. Le chloroplatinate constitué par des aiguilles jaunes orangées se dépose lentement ; il est beaucoup plus soluble que le chloroplatinate de diallyléthylamine. Il se décompose sans fondre.

(1) V. GRIGNARD. — *Bull. Soc. Chim.* (1929), t. 45, p. 976.

Analyse. — Subst. : 0,0963; Pt : 0,0282. — Pt % trouvé : 29,29; Calculé 29,54.

b) *Le Picrate*. $C^6H^2(NO^2)^3 OH (NC^8H^{15})$

On fait dissoudre dans l'alcool chaud 2 grs 30 d'acide picrique, on ajoute 1 gr. 40 d'amine.

Le picrate précipite immédiatement, on fait recristalliser. Une seule recristallisation suffit.

Sa fusion est suivie de décomposition à 246°.

Analyse. — Subst. 0,1143; $SO^4H^2N/10 = 13cc$. — N % trouvé : 15,92 % ; N % calculé : 15,81 % (Kjeldahl Fleury et Levaltier).

c) *Iodométhylate* : $C^8H^{15} \equiv N \begin{smallmatrix} I \\ \diagdown \\ CH^3 \end{smallmatrix}$

On l'a obtenu d'après la technique suivante donnée par Moureu et Valeur (1). On fait dissoudre 2 grs 50 d'amine dans un peu d'alcool méthylique. On y ajoute 3 grs d'iodure de méthyle; il se produit un échauffement pouvant aller jusqu'à l'ébullition du liquide. L'iodométhylate obtenu par évaporation se présente cristallisé, mais ses cristaux sont déliquescents.

d) *Oxalate acide* : $HO^2C - CO^2HN C^8H^{15}$

On opère comme il a été indiqué pour les amines primaires, mais alors que les oxalates acides de ces bases cristallisent facilement, nous n'avons eu cette fois ni cristaux, ni précipité.

L'oxalate est soluble dans tous les principaux solvants. De plus, quand on évapore la solution on obtient un résidu huileux, incristallisable.

De même, les chlorhydrate, sulfate, nitrate, acétate, tartatre, sont solubles et les sels obtenus par évaporation sont déliquescents.

(1) MOUREU et VALEUR. — *Ann. Ch. Phys.*, t. 27, p. 267 (1912).

B. — AUTRES FRACTIONS

Les autres fractions au-dessus de 157° ne bouillent pas à point fixe; nous n'avons d'ailleurs aucune donnée sur ces produits de condensation. Ce sont des amines tertiaires. On peut mettre en évidence leur basicité d'une part, et, d'autre part, l'absence de liaison éthylénique.

C. — L'AMINE SECONDAIRE

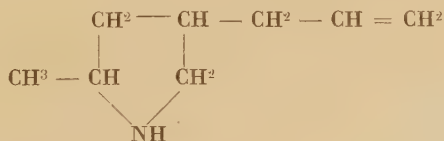
Le produit nitrosé décomposé par l'acide chlorhydrique passe en solution sous forme de chlorhydrate. On le traite par la potasse qui met la base en liberté.

Cette amine est ensuite séchée et distillée. Contrairement à ce que nous avons signalé pour l'amine tertiaire, on note cette fois, un point fixe dès la première distillation.

Tout le liquide passe vers ce point. Nous sommes donc en présence d'un composant unique, qu'on obtient pur à la troisième distillation.

Cette amine provient d'une cyclisation incomplète; elle bout entre 163 et 164° sous 760 mm.

Son odeur est plus pénétrante et plus désagréable que celle des autres amines que nous avons étudiées. Sa réfraction molaire est celle de l'allyl. méthyl. pyrrolidine.



Analyse. — Subst. : 0,2303; SO^4H^2 N/10° : 13 cm³ l. — N % trouvé : 10,98; N % calculé : 11,20 % (Kjeldahl).

$D_{15}^{14} = 0,837$, $n_D^{14} = 1,44411$; R. M. trouvée : 39,73; R. M. calculée : 40,02.

Sels de l'amine.

Picrate : $(C^6H^2(N^3)OH, HN C^6H^{11})$

Ce sel est obtenu de la même manière que celui de l'amine tertiaire. Le picrate cristallise à froid; si l'on a soin, pendant la cristallisation de laisser l'amine en contact avec la solution mère, au lieu d'obtenir de fines aiguilles comme pour les bases précédentes, on voit les cristaux se grouper et finalement donner naissance à de gros cristaux d'aspect nacré dont le point de fusion est 116-117°.

Analyse. — Subst. : 0,1293 ; $SO^4H^2 N/10$: 14 cm³ 8. — N % trouvé : 16,02. — N % calculé : 15,81 (Kjeldahl Fleury et Levaltier).

Nous n'avons pas préparé d'autres sels, car nous disposions de faibles quantités que nous avons préféré réserver pour déterminer la toxicité.

COMPARAISON DES AMINES ÉTHYLÉNIQUES AVEC LEURS ISOMÈRES
CYCLIQUES, LEURS HOMOLOGUES INFÉRIEURS ET LES AMINES
SATURÉES CORRESPONDANTES

Nous avons comparé les constantes physiques de ces composés. Ainsi que nous l'avons fait pour les nitriles, les densités et indices ont été ramenés à 15°.

Ces tableaux sont d'ailleurs incomplets, car un certain nombre de bases n'ont pas été isolées.

SATURÉES	Eb	d	n_D^{15}
propylamine.....	49°-50°	0,71946	1 38934
butylamine.....	76°-77°	0,742	»
amylamine n.....	103°-104°	0,7626	»
Ethyléniques	Eb	d	n_D^{15}
propénylamine.....	53°	0,7688	1,41615
buténylamine.....	»	»	»
penténylamine.....	105°-106°	0,7761	1,42765
Alcoylallylique	Eb	d	n_D^{15}
éthylallylamine.....	110°-112°	»	»
Cycliques	Eb	d	n_D^{15}
méthylpyrrolidine.....	95°	0,8345	1,42958
pipéridine.....	105°-106°	0,8814	1,44760

Ethyléniques	Eb	d	n_D
diallyléthylamine.....	166°-168°	0,824	1,4616
Monocycliques	Eb	d	n_D
α méthyl β' allyl pyrrolidine...	163°-164°	0,8361	1,44366
allylpipéridine 1-3.....	»	»	»
Bicyclique	Eb	d	n_D
diméthyl 2-6. aza. 1. nor-	155°-156°	0,890	1,45942
camphane.....	»	»	»

De ce tableau, il ressort clairement que la cyclisation :

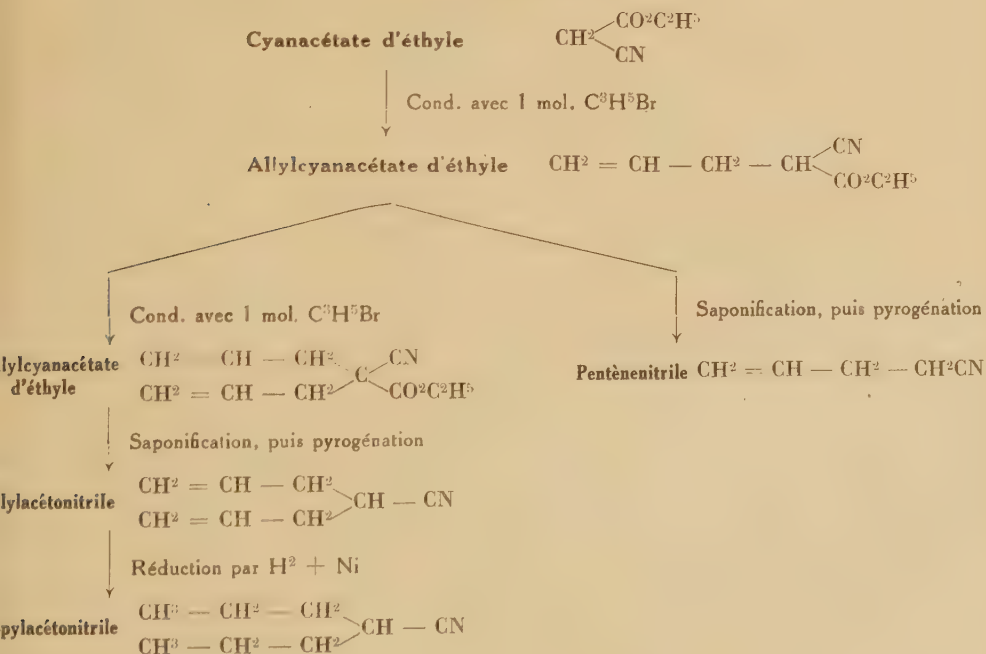
- 1° abaisse notablement le point d'ébullition de l'amine ;
- 2° diminue le volume moléculaire, ce qui correspond bien à la forme ramassée des composés cycliques.

CINQUIEME PARTIE

Les composés que nous avons préparés sont de deux sortes : les uns possèdent la fonction nitrile, les autres la fonction amine.

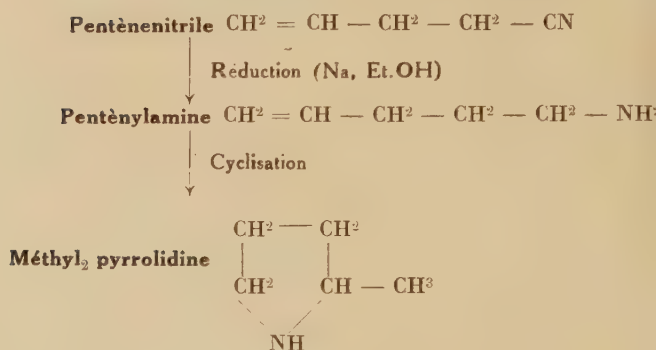
Cette cinquième partie de notre travail comprendra donc deux chapitres, l'un relatif à l'étude toxicologique des nitriles, l'autre à celle des amines. Cependant nous croyons utile de rappeler auparavant la suite des réactions qui ont conduit aux composés étudiés :

I. — NITRILES

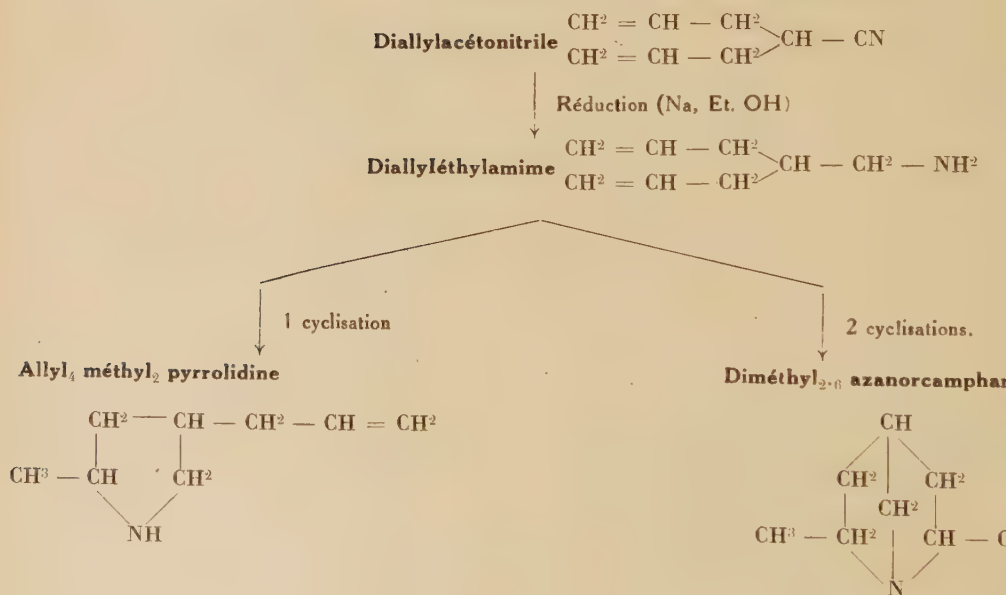


II. — AMINES

a) dérivant du pentènenitrile



b) dérivant du diallylacétonitrile



CHAPITRE I

ÉTUDE DE LA TOXICITÉ DES NITRILES

Partie Théorique

C. Sannié (1) a remis, tout récemment, à l'ordre du jour l'étude toxicologique des substances à fonction nitrile; c'est d'ailleurs ce travail qui en partie nous a déterminé à essayer sur l'animal, les nitriles que nous avons préparés, et à apporter ainsi notre contribution au tableau suggestif que l'auteur précité a publié.

Sannié fait remarquer l'extrême variabilité d'action de ces poisons, dont certains : le nitrile malonique, le sous-azoture de carbone, le cyanacétylène, les nitriles alcools 1-2, sont presque aussi toxiques que l'acide cyanhydrique lui-même. La dose mortelle de ces corps est, en effet, de l'ordre du centigramme par kgr. d'animal.

D'autres corps à fonction nitrile sont au contraire peu dangereux. Citons les nitriles saturés, succiniques, glutariques, le cyanacétate d'éthyle, dont la dose mortelle est de l'ordre du gramme par kgr. d'animal.

Certains auteurs, tels que Reid Hunt (2), ont rapporté les différences de toxicité des nitriles à leur différence de stabilité; cette opinion considère que la toxicité d'un nitrile est due

(1) C. SANNIÉ. — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, page 1436, t. XV (1933), et *ib.*, p. 562, t. XVI (1934).

(2) REID HUNT. — *Arch. intern. Pharmacod.* (1904), t. XII, p. 447-495.

à l'acide cyanhydrique qu'il libère, suivant que cet acide est plus ou moins facilement libéré, le nitrile sera plus ou moins toxique.

Sannié déclare que cela est incontestable pour certains composés, tels les nitriles alcools 1-2, qui perdent CNH facilement, mais il ajoute : « Qu'il n'est pas possible de généraliser ces faits pour tous les nitriles qui ont fait l'objet des recherches citées. En particulier, on ne comprend pas que l'action toxique d'un dérivé cyané, par libération d'HCN, apparaissent tardivement, plusieurs heures après l'injection. Ou bien la libération d'HCN est brutale et la mort survient rapidement en deux ou trois heures au maximum, ou bien la décomposition du nitrile est lente, la quantité d'acide cyanhydrique libéré à chaque instant est faible. Dans ce dernier cas, HCN ne pouvant s'accumuler dans l'organisme, est détruit ou éliminé au fur et à mesure de sa formation, si la toxicité du nitrile ne lui est pas imputable ».

L'action du CN fonctionnel dépendrait alors des radicaux qui lui sont associés. Or, on sait que la réduction des nitriles en milieu alcalin donne lieu à côté de la réaction classique.



à une autre réaction :



dont le rendement varie suivant la nature de R (1).

Les associations qui augmentent la toxicité de la molécule ne seraient-elles pas celles qui dans l'organisme seraient susceptibles de favoriser le second mode réduction ?

Voyons les principales d'entre elles :

1°) Association aux groupements non saturés

On sait, en effet, que les radicaux non saturés sont plus toxiques que les radicaux saturés à nombre égal de carbone. Ce fait est assez général et vérifié pour les groupes fonctionnels amides et amines.

(1) AL. WALTER et S. M. MC. ELVAIN. — *Am. Chim. Soc.* (1934), t. 56, p. 1614.

A. Desgrez (1) l'a constaté pour les corps à fonction nitrile, en position 1-2 : tels que les nitriles acrylique, crotonique, amyl et hexylpropionique et le sous-azoture de carbone.

2°) *Association au groupe à fonctions alcool en α*

R. Verbrugge (2) a constaté la haute toxicité des nitriles alcool 1-2, nitrile lactique et amygdalonitrile, le fait a d'ailleurs été vérifié par Reid Hunt et Meurice (3) pour les corps suivants : chloral-cyanhydrine, acétone-cyanhydrine, nitrile α oxybutyrique.

3°) *Association à des radicaux ramifiés*

La toxicité augmente par l'introduction de chaînes latérales, d'autant plus que les chaînes latérales sont plus rapprochées du groupe CN.

D'autres associations diminuent la toxicité de la molécule. Signalons :

1°) *Associations de longues chaînes latérales :*

Plus la chaîne est longue, moins le composé est actif, il suffit pour s'en rendre compte de comparer les nitriles maloniques, succiniques, glutariques.

Le nitrile malonique est très nocif, la dose mortelle est de quelques centigrammes, les deux autres de l'ordre du gramme.

2°) *Association aux fonctions alcool et acide situées au-delà de la position α*

Ex. : Le nitrile α oxybutyrique est toxique à raison de 8 mg. par kgr. d'animal. Les nitriles β et γ oxybutyriques sont toxiques à raison de 5 grs. par kgr. d'animal.

En somme, tous ces résultats semblent appuyer la thèse de R. Hunt, car le voisinage de doubles liaisons, de fonction al-

(1) A. DESGREZ. — *C. R. Ac. Sc.* (1911), t. 152, p. 1707, et *ib.* (1911), t. 153, p. 895.

(2) R. VERBRUGGE. — *Arch. Intern. Pharmacod.* (1889), t. V, p. 161-197.

(3) J. MEURICE. — *Arch. Intern. Pharmacod.* (1900), t. VII, p. 11-53.

cool et l'accumulation de radicaux, augmentent énormément la mobilité du groupement voisin. On connaît, en effet, la grande mobilité de l'halogène dans les halogénures allyliques,



les halohydrines



et dans les dérivés très substitués tels que



Il paraît vraisemblable que la mobilité du CN soit identique à celle de l'halogène dans les composés précités.

On peut se demander si cette mobilité ne serait pas l'un des principaux, sinon l'unique facteur de la toxicité des nitriles.

En ce qui concerne notre travail, nous avons pu constater les faits suivants :

1° Ainsi que E. Fiquet (1) l'avait déjà remarqué « la présence d'un groupement carboxyle ou éther sel diminue considérablement le pouvoir toxique des nitriles sans toutefois leur faire perdre entièrement les propriétés inhérentes au groupe CN. »

L'allylcyanacétate est beaucoup moins toxique que le penténitrile;

Le diallylcyanacétate beaucoup moins que le diallylacétonitrile.

2° La fonction éthylénique située en α , par rapport au groupe CN, donne comme il a été écrit plus haut, un produit très toxique, la double liaison située en γ , donne un produit qui l'est beaucoup moins. R. Paul (2) avait déjà constaté que dans les dérivés pentényliques, la double liaison n'avait plus aucune influence sur le groupement terminal. La ramification de la chaîne semble être d'autre importance, le dipropylacétonitrile malgré la longueur de sa chaîne carbonée, est presque aussi toxique que le monoallylacétonitrile.

(1) E. FIQUET. — *Arch. Intern. Pharmacod.* (1900), t. VII, p. 307-334.

(2) R. PAUL. — *Thèse Doct. ès. sc.*, Paris (1932); p. 52.

LE MODE D'ACTION

Le mode d'action des 5 dérivés étudiés, nous a semblé peu différent, nous avons vérifié les phases de l'intoxication déjà décrites par les auteurs qui ont traité l'intoxication par les nitriles, signalons les descriptions données par G. Bedel (1) d'une part, et E. Fiquet (2) d'autre part.

Bedel note dans l'étude d'un polymère de CNH les phases suivantes d'intoxication :

« A une période de somnolence et de frissons, succèdent une période d'agitation, puis des selles abondantes, des attaques convulsives, avec paraplégie. La respiration est rapide et haletante. L'œil est injecté d'un liquide blanc abondant, puis la mort survient après 6 heures environ. »

Fiquet de son côté déclare : « Les nitriles produisent une dilatation pupillaire suivie par la suite de rétrécissement. L'intoxication commence d'abord par la paralysie du train de derrière, puis ralentissement et irrégularité des phénomènes respiratoires, convulsions, perte de la sensibilité, contractions musculaires, refroidissement. »

L'intoxication, par les composés que nous avons étudiés, a présenté ces phases, mais il nous a semblé que les dérivés monoalcoylés possédaient une action plus convulsivante et les dérivés dialcoylés plus paralysantes.

De plus, la vitesse d'intoxication, est plus rapide pour les nitriles non saturés, allyl et diallyl, l'animal meurt en quelques heures, tandis que pour les cyanacétates, la mort survient quelquefois 24 heures après l'injection.

Enfin le produit éthylénique est non seulement plus toxique, mais l'est plus vite que le produit saturé correspondant. Il suffit pour s'en convaincre, de comparer le diallyl au dipropylacétonitrile.

(1) G. BEDEL. — *Journ. Pharm. et Chim.* (1924), (7), 30, p. 189.

(2) E. FIQUET. — *Arch. Intern. Pharmacod.*, 7, 307-334.

Partie expérimentale

Choix de l'animal. — Nous avons employé grenouilles et cobayes.

Les grenouilles pesaient de 15 à 25 grammes et ces animaux étant poikylothermes, aussitôt injectés, ont été placés dans un cristallisoir plein d'eau maintenue à 20°.

L'injection a été pratiquée dans le sac lymphatique dorsal.

Les cobayes pesaient de 300 à 400 grammes. Nous avons au début de notre expérimentation, employé des animaux de toutes tailles, certains pesant jusqu'à 900 grammes. Nous avons remarqué, et Sannié l'avait déjà constaté, que les gros animaux étaient relativement moins résistants que les petits. C'est ainsi qu'il faut 1 gr. 90 de diallylcyanacétate d'éthyle, en injection intrapéritonéale, pour tuer en une heure un cobaye de 340 gr., alors que, dans les mêmes conditions, la dose 3 gr. 2 est mortelle pour un cobaye de 900 gr.

De plus, afin d'obtenir des résultats aussi constants que possible, nous avons utilisé exclusivement les animaux mâles.

Mode d'injection. — Nous avons adopté la voie intrapéritonéale; ce mode d'introduction donne un effet plus rapide, le toxique plus promptement assimilé, tue plus vite. Ainsi 1 gr. 90 de diallylcyanacétate d'éthyle tue un cobaye de 340 gr., tandis qu'un autre cobaye de 325 gr. résiste plusieurs heures à une dose de 2 gr. par voie sous-cutanée. Cette différence nous a semblé d'autant plus marquée que le corps à injecter était plus toxique.

Nature du solvant. Les composés à essayer sont insolubles dans l'eau, nous avons dissous dans l'huile d'olive neutralisée et préalablement stérilisée, ce mode de solution a été utilisé par Verbrugge, Desgrez et Meurice. On peut ainsi diluer un produit trop actif tels que les diallylacétonitrile, penténitrile et dipropylacétonitrile. De plus, on atténue dans une certaine mesure l'action trop irritante d'un composé. Cependant, nous avons dû injecter en nature l'allyl et le diallylcyanacétate, les quantités de solution huileuse qu'il eut fallu administrer eussent été trop considérables.

La dose mortelle. — La détermination de la dose mortelle a été effectuée de façon très différente, suivant les auteurs. Desgrez qui essaie des corps très toxiques, applique la méthode de Bouchard (la dose mortelle est celle qui tue en 20 minutes).

Suivant d'autres auteurs, toutes les doses pouvant amener la mort sont valables. D'ailleurs, après un certain temps, l'animal guérit. La durée de l'intoxication varie suivant les nitriles. On peut écrire que plus un produit est toxique, plus la mort est rapide. Bedel note que, pour les produits qu'il emploie, la mort survient dans les 6 heures. La dose mortelle donnée pour le cyanhydrate d'aminopropane dinitrile est 0 gr. 75 par kgr. d'animal. Le mode d'administration par ingestion stomacale.

Sannié déclare qu'un composé, le nitrile α aminopropionique, tue en deux ou trois heures ou ne tue pas, la dose se trouve ainsi déterminée.

Nous avons préféré la méthode adoptée par Verbrugge : « La dose mortelle est la plus petite dose qui tue l'animal en 1 heure ».

Cette dose étant vérifiée sur un lot d'animal.

Verbrugge a étudié en effet la toxicité du cyanacétate d'éthyle, nous avons vu là un excellent point de départ pour relier notre travail à ceux de nos devanciers; aussi avons-nous commencé par vérifier la toxicité du cyanacétate d'éthyle. Nous avons trouvé sensiblement les mêmes résultats que l'auteur précité.

Pureté des produits. — Fiquet, et après lui Sannié, suspectent la pureté des composés utilisés. Il suffit, en effet, d'examiner le tableau indiqué par Sannié pour s'en rendre compte. Une très petite quantité de CNH libre suffit à augmenter d'une manière considérable l'activité du nitrile, aussi ne saurait-on s'entourer d'assez de précautions pour obtenir des produits aussi purs que possible. Nos produits avant d'être injectés ont été soumis à une nouvelle rectification et de préférence nous avons pris pour cette opération des composés dont une portion contrôlée, par une analyse et une réfraction moléculaire ne nous avait laissé aucun doute sur leur pureté.



Grenouille. — Solution huileuse au 1/5°

Dose donnée par Verbrugge, toxicité : 4 grs par Kgr. d'animal			
Nombre de CC.	0 cm ³ 2	0 cm ³ 3	0 cm ³ 4
Poids de l'animal	12 grs	15 grs	14 grs
Doses par Kgr.	3 grs 30	4 grs	5 gr. 70
Mort en	Survie, paralysé pendant plus. heures	1 h.	1 h. 1/2

Cobayes. — Solution au 1/5°

Nombre de CC.	2 cm ³ 6	2 cm ³ 7	2 cm ³ 9	3 cm ³ 10
Poids de l'animal	338 gr.	324 gr.	330 gr.	345 gr.
Doses par Kgr.	1 gr. 54	1 gr. 66	1 gr. 75	1 gr. 80
Mort en	Survie, paralysé pendant 2 heures		1 h.	50 min.

La dose mortelle telle que nous l'avons définie : 1 gr 75 par kgr. d'animal.



Grenouille. — Solution au 1/5°

Nombre de CC.	0 cc 5	0 cc 6	0 cc 7	0 cc 8	0 cc 9	1 cc
Poids de l'animal	15 gr.	16 gr.	18 gr.	19 gr.	19 gr.	18 gr.
Doses par Kgr.	6 g. 66	7 gr. 50	7 gr. 77	8 gr. 42	9 gr. 52	11 g. 10
Mort en	survie	4 h.	survie	2 h.	2 h.	1 h.
Dose mortelle : 11 gr. 10 par kgr. d'animal,						

Cobayes. — Produit employé en nature.

Nombre de CC.	2 cc.	2 cc. 5	3 cc	3 cc 2
Poids de l'animal	320 gr.	316 gr.	328 gr.	306 gr.
Doses par k. d'animal	6 gr. 25	7 gr. 90	9 gr 10	10 gr. 40
Mort en	Survie	10 h. convulsions très violentes	2 h.	1 h.

Dose mortelle : 10 gr. 40 par kgr. d'animal



Grenouilles. — Solution au 1/5°.

Nombre de CC.	0 cc 2	0 cc. 3	0 cc. 4	0 cc 4	0 cc. 5
Poids de l'animal	15 gr.	13 gr.	15 gr.	16 gr.	16 gr.
Doses par k. d'animal	2 gr. 65	4 gr. 60	4 gr. 70	5 grs	6 gr. 25
Mort en	Survie	6 h.	6 h.	3 h.	1 h.

Dose mortelle : 6 gr 25 par kgr. d'animal.

Cobayes. — Produit en nature.

Nombre de CC.	0 cc 9	1 cc 1	1 cc 4	1 cc 9	2 cc 5
Poids de l'animal	318 gr.	380 gr.	359 gr.	340 gr.	316 gr.
Doses par k. d'animal	2 gr. 80	2 gr. 90	3 gr. 90	5 gr. 50	7 gr. 90
Mort en	Survie	12 h.	5 h.	1 h.	40 min.

Dose mortelle par kgr. d'animal : 5 gr. 50

PENTÉNENITRILE : $\text{CH}^2 = \text{CH} - \text{CH}^2 - \text{CH}^2 - \text{CN}$

Grenouilles. — Solution huileuse au 1/20°.

Nombre de CC.	0 cc 4	0 cc 5	0 cc 5	0 cc 6
Poids de l'animal	15 gr.	14 grs	15 grs	12 grs
Doses par k. d'animal	1 gr. 33	1 gr. 77	2 grs	2 grs. 50
Mort en	6 h.	2 h.	1 h.	10 min.

Dose mortelle : 2 grs. par kgr. d'animal.

Cobayes. — Solution au 1/5°.

Nombre de CC.	1 cc 4	1 cc 6	1 cc 8	2 cc
Poids de l'animal	335 grs	357 grs	360 grs	352 grs
Doses par k. d'animal	0 gr 83	0 gr. 90	1 gr.	1 gr 13
Mort en	Surv. après 12 heures	8 h.	50 min.	1 h. 1/2

Dose mortelle : 1 grs. par kgr. d'animal.

DIALLYLACÉTONITRILE : $\begin{array}{l} \text{CH}^2 = \text{CH} - \text{CH}^2 \\ \text{CH}^2 = \text{CH} - \text{CH}^2 \end{array} \text{CH} - \text{CN}$

Grenouilles. — Solution au 1/20°.

Nombre de CC.	0 cc 2	0 cc 3	0 cc 3	0 cc 4
Poids de l'animal	13 grs	16 grs	14 grs	15 grs
Doses par k. d'animal	0 gr. 77	0 gr. 93	1 gr. 07	1 gr. 33
Mort en	Survie	10 h.	4 h.	1 h.

Dose mortelle : 1 gr. 33 par kgr. d'animal.

Cobayes. — Solution huileuse au 1/5°.

Nombre de CC.	0 cc 7	0 cc 8	0 cc 9	1 cc	1 cc 1
Poids de l'animal	355 gr.	365 gr.	362 gr.	335 gr.	360 gr.
Dose par kg. d'animal	0 gr. 40	0 gr. 43	0 gr. 50	0 gr 65	0 gr. 60
Mort en	4 h 1/2	12 h.	1 h.	1 h.	40'
Dose mortelle : 0 gr. 50 par kgr. d'animal.					



Grenouilles. — Solution huileuse au 1/20°.

Nombre de CC.	0 cc 6	0 cc 8	1 cc.
Poids de l'animal	18 gr.	19 gr.	18 gr.
Dose par kg. d'animal	1 gr 68	2 gr 10	2 gr. 77
Mort en	Survie 4 jours de paralysie	6 h.	1 h.
Dose mortelle 2 gr. 77 par kgr. d'animal.			

Cobayes. — Solution au 1/5°.

Nombre de CC.	1 cc 5	1 cc 7	1 cc 8
Poids de l'animal	327 gr.	350 gr.	305 gr.
Dose par kg. d'animal	0 gr. 91	0 gr. 97	1 gr. 17
Mort en	3 h.	1 h. 1/2	1 h.
Dose mortelle : 1 gr. 17 par kgr. d'animal.			

Comparaison des Nitriles étudiés avec les nitriles voisins

Nitriles saturés

Nom du Produit injecté	Nature de la solution	Animal	Mode d'Administration	Dose toxique en g. par kg.	Auteurs et Dates
N. Butyronitrile $\text{CH}^3 - \text{CH}^2 - \text{CH}^2 - \text{CN}$	huile ? eau id. aqueuse hydro-alcool	pigeon grenouille lapin lapin cobaye	int. musc. s/cutanée id. int. vein. s/cutanée	1,10 3,10 0,01 0,98 0,10	Meurice 1900 Verbrugge 1899 id. Desgrez 1911 id.
N. Capronitrile $\text{CH}^3 - \text{CH}^2 - \text{CH}^2 - \text{CH}^2 - \text{CN}$	hydro-alcool	lapin cobaye	int. vein. s/cutanée	0,042 0,31	Desgrez 1911 id.
Isovaléronitrile $\begin{array}{c} \text{CH}^3 \\ \text{CH}^3 \end{array} \text{CH} - \text{CH}^2 - \text{CN}$	? ? ?	grenouille lapin pigeon	s/cutanée s/cutanée s/cutanée int. musc.	4,00 0,045 1,25	Verbrugge 1899 id. Meurice 1900
Isocapronitrile $\begin{array}{c} \text{CH}^3 \\ \text{CH}^3 \end{array} \text{CH} - \text{CH}^2 - \text{CH}^2 - \text{CN}$	huile ? ? ?	pigeon grenouille lapin	id. s/cutanée id.	0,29 1,60 0,09	id. Verbrugge 1899 id.
Dipropylacétonitrile $\text{CH}^3 - \text{CH}^2 - \text{CH}^2 \begin{array}{c} \text{CH} \\ \text{CH}^2 \end{array} - \text{CN}$ $\text{CH}^3 - \text{CH}^2 - \text{CH}^2 - \text{CH}^2 - \text{CN}$	huile	grenouille cobaye	s/cutanée int. pérít.	2,77 1,17	

Nitriles Ethyléniques

Nitrile acrylique $\text{CH}^2 = \text{CH} - \text{CN}$	aqueuse id.	lapin cobaye	int. vein. s/cutanée	0,085 0,110	Desgrez 1911 id.
Nitrile crotonique $\text{CH}^3 - \text{CH} = \text{CH} - \text{CN}$	hydro-alcool huile	lapin cobaye	int. vein. s/cutanée	0,05 0,23	id. id.
Pentènenitrile $\text{CH}^2 = \text{CH} - \text{CH}^2 - \text{CH}^2 - \text{CN}$	huile	grenouille cobaye	id. int. pérít.	2, 1,	
Diallylacétonitrile $\text{CH}^2 = \text{CH} - \text{CH}^2 \begin{array}{c} \text{CH} \\ \text{CH}^2 \end{array} \text{C} - \text{N}$ $\text{CH}^2 = \text{CH} - \text{CH}^2 - \text{CH}^2 - \text{CN}$	huile	grenouille	s/cutanée	1,33	

Comparaison des nitriles étudiés avec les nitriles voisins (suite)

Nitriles acides

Nom du produit injecté	Nature de la Solution	Animal	Dose toxique en gr. par kg.	Mode d'Administration	Auteurs et Dates
Cyanacétate d'Ethyle $\begin{array}{c} \text{CH} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}^2 \quad \text{COOC}^2\text{H}^5 \end{array}$	huile ?	pigeon	int. musc.	1,75	Meurice 1900 Verbrugge 1899 id.
	?	grenouille	s/cutanée	4,	
	?	lapin	s/cutanée	1,50	
	huile	grenouille	id.	4,	
		cobaye	int. pérît	1,75	
Allylcyanacélate d'Ethyle $\text{CH}^2 = \text{CH} - \text{CH}^2 - \text{CH} \begin{array}{l} \diagup \text{CN} \\ \diagdown \text{COOC}^2\text{H}^5 \end{array}$	huile nature	grenouille cobaye	s/cutanée intr. pérît	11,10 10,40	
Diallylcyanacélate d'Ethyle $\begin{array}{c} \text{CH}^2 = \text{CH} - \text{CH}^2 \quad \text{CN} \\ \text{CH}^2 = \text{CH} - \text{CH}^2 \quad \diagdown \quad \diagup \quad \text{COOC}^2\text{H}^5 \end{array}$	huile nature	grenouille cobaye	s/cutanée intr. pérît.	6,25 5,50	

CHAPITRE II

ÉTUDE DES AMINES

Voyons d'abord l'état actuel de nos connaissances sur la toxicité des amines intéressant notre étude.

La question est complexe; elle a été traitée d'une manière beaucoup moins nette que pour les nitriles.

Les auteurs ont cherché à établir l'action physiologique ou thérapeutique plutôt que la toxicité proprement dite. Il suffit pour s'en rendre compte de lire le travail important de Gügenheim (1) sur les amines biologiques.

Nous croyons cependant pouvoir ainsi résumer l'état de nos connaissances à ce sujet.

Les alcoylamines primaires à chaîne linéaire sont peu nocives. Certaines ont été employées même comme médicament et à hautes doses, ainsi la propylamine a été utilisée par voie buccale à raison de 4 grs. par 24 h. (2).

L'amylamine a été essayée sur des chiens et des cochons de lait, la dose mortelle dépasse 5 grs. par kgr. d'animal (3).

Brown et Fraser (4) avaient déjà noté que l'action de ces amines se traduisait par des effets narcoliques, suivis de phé-

(1) A. GUGENHEIM. — *Les amines biologiques*. Edit. Française de A. Berthelot, A.-R. Prévost et G. Karl, 1 vol., Paris (1934). J.-B. Baillière et Fils, édit.

(2) A. GÜBLER. — *Jour. Pharm. et Chim.* (1873) (4), 17, p. 226.

(3) VON O. KÜNNEMAN. — *Deutsche Tierärzt Wochench* (1928), p. 79-81.

(4) A. C. BROWN und T. R. FRASER. — *Proc. of the Roy. soc. of Endimbourg* (1869), t. 59, p. 556.

nomènes paralytiques avec, au stade plus avancé de l'intoxication des phénomènes spasmodiques, qui précèdent de peu la mort. Cet ensemble fait déjà penser à ce que Raymond Hamet (1) nomme les propriétés nicotiques des amines primaires.

Les amines éthyléniques sont beaucoup plus toxiques et leur action nicotinique beaucoup plus nette. Il faut noter la très grande toxicité des amines éthyléniques α , dont la toxicité est de quelques centigrammes par kgr. d'animal (2).

Une étude récente d'ailleurs de Mlle C. Benoit et R. Herzog (3) fait ressortir d'une manière toute particulière l'action nicotinique des amines à chaînes alcoylées non saturées associées aux groupes benzéniques.

Cette action, nous l'avons constatée d'abord pour la pentényl, puis pour la diallyléthylamine. Cette dernière base semblant plus paralysante.

Nous n'avons pu comparer comme nous l'avons fait pour les nitriles le pouvoir toxique de ces corps avec leurs homologues et leurs voisins.

Nous n'avons rien trouvé dans cet ordre de chose. Par contre, les produits de cyclisation de ces bases nous conduisent aux pyrrolidines et aux pipéridines à l'action bien déterminée.

La pyrrolidine et la N-méthylpyrrolidine ont été étudiées par C. Liebermann et G. Cybulski (4) d'une part, et d'autre part, par K. Löffler et C. Freytag (5).

L'injection sous-cutanée de 0.01 à 0.026 de méthylpyrrolidine à l'état de chlorhydrate ou de tartrate, provoque presque instantanément chez la grenouille l'attitude nicotinique

(1) RAYMOND HAMET. — *Arch. intern. pharmac.* (1930), t. 38, p. 382.

(2) S. GABRIEL. — *Ber d. Dtsch. Chem. Ges.* (1888), 21, 1049-1057, et S. GABRIEL et G. ESCHENBACH. — *Ber d. Dtsch. Chem. ges.* (1897), 30 1121-1125.

(3) Mlle BENOIT et R. KERZOG. — *Bull. Sc. Pharmacol.* (1935), t. 42, p. 102-199.

(4) C. LIEBERMANN et G. CYBULSKI. — *Ber. d. Dtsch. Chem. Ges.* (1896), 29, 2050-2051.

(5) K. LÖFFLER et G. FREYTAG. — *Ber. d. Dtsch. Chem. Ges.* (1909), 42, 3427-3431.

puis une paralysie complète. La dose de 0,20 a été mortelle pour un chat de 3 à 4 kgrs. La mort s'est produite par arrêt respiratoire une demi-heure après l'injection ; elle a été précédée de phénomènes de paralysie et de spasmes.

Il est à noter que les dérivés pipéridiniques possèdent une action bien voisine. R. et E. Wolffenstein (1) notent toujours les spasmes et la paralysie qui amènent la mort par asphyxie. Ce sont surtout les dérivés N-acylés qui provoqueraient les spasmes. Voici quelques doses toxiques pour les dérivés de la pipéridine.

Les doses mortelles par kgr. de lapin, sont :

Pour la pipéridine.....	0 gr. 50;
Pour l' α méthylpipéridine.....	0 gr. 30;
Pour l' $\alpha\alpha'$ diméthylpipéridine.....	0 gr. 40;
Pour la β éthylpipéridine.....	0 gr. 30;
Pour laconiine.....	0 gr. 09;
Pour la propylpipéridine.....	0 gr. 15;
Pour la N. méthylpipéridine.....	0 gr. 40.

(Nous avons été surpris par la différence de toxicité entre cette base et l'azanorcamphane composé somme toute assez voisin).

Pour la N. éthylpipéridine.....	0 gr. 10;
Pour la N. propylpipéridine.....	0 gr. 01;
Pour la N. amylpipéridine.....	0 gr. 01.

On retrouve cette toxicité avec d'autres alcaloïdes que laconiine, citons la lobéline, la cytisine, et la spartéine (2).

Les produits de cyclisation de la penténylamine et de la diallyléthylamine, c'est-à-dire l' α méthylpyrrolidine, l' α méthyl β' allylpyrrolidine et le 2-6 diméthyl. aza. 1. norcamphane ont une action en tout point analogue aux corps précités.

(1) R. und E. WOLFFENSTEIN. — *Ber. d. Dtsch. Chem. Ges.* (1901), 34, 2408-2410.

(2) Mlle BENOIT et R. HERZOG. — *Bull. Sc. pharmacol.* (1935), p. 42, p. 102-109.

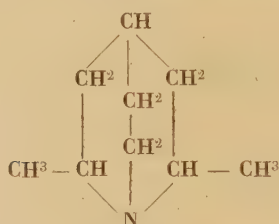
Le produit de dicyclisation, le diméthyl 2-6 aza. 1. norcamphane se rapproche de la quinuclidine comme constitution chimique, rien d'étonnant qu'il y ait analogie au point de vue action toxique.

La quinuclidine est une dicyclopipéridine.

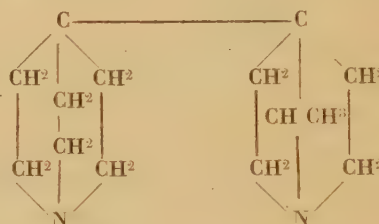
Notre produit de dicyclisation, une pyrrolidine-pipéridine, ces deux noyaux se trouveraient reliés dans la spartéine d'après Moureu et Valeur (1). L'action physiologique correspondrait à cette formule :



Quinuclidine



Diméthyl 2-6-Aza - 1. norcamphane



Formule hypothétique de la spartéine

Nous avons noté pour nos bases, ce stade bien connu de l'intoxication : myosis, incoordination des mouvements, paralysie des membres inférieures s'étendant graduellement au reste du corps, refroidissement progressif de la peau, et convulsions épileptiformes précédant la mort.

De notre étude, on retiendra les points suivants :

La présence de plusieurs fonctions éthyliques dans la molécule augmente sa toxicité, ainsi la penténylamine tue à raison de 0 gr. 25 par kgr. de cobaye, la diallyléthylamine à raison de 0 gr. 16 par kgr. d'animal.

La cyclisation de la penténylamine nous conduit à un corps de toxicité peu différente pour le cobaye. Sur la grenouille au contraire, la différence est notable.

Par contre, la monocyclisation de la diallyléthylamine produit un composé beaucoup plus actif, dont 0,07 tue 1 kgr. de cobaye. Cette toxicité est supérieure à celle de la coniine.

La dicyclisation de la diallyléthylamine donne un corps à peine plus actif que l'amine initiale et par conséquent beaucoup moins toxique que le produit monocyclisé.

(1) MOUREU et VALEUR. — *Ann. Ch. Phys.*, t. 27, p. 245 (1912).

Partie Expérimentale

Nous avons suivi l'ordre indiqué pour les nitriles.

Choix de l'animal. — Nous avons utilisé successivement pour chaque base : grenouilles, cobayes et rats blancs, en ayant soin de prendre des animaux de poids aussi peu différents que possible.

Mode d'injection. — Les grenouilles ont été injectées dans le sac lymphatique dorsal, ainsi qu'il est d'usage.

Pour le cobaye, nous avons choisi le mode intrapéritonéal et pour le rat, la voie sous-cutanée.

On remarquera que les doses nécessaires pour tuer le rat par injection sous-cutanée sont supérieures à celles usitées pour le cobaye administrées en injections intrapéritonéales.

Nature du solvant. — Une amine n'est jamais employée à l'état de base, mais à l'état de sel. Les sels les plus souvent employés sont : les chlorhydrates, les tartrates, les sulfates et les salicylates. Nous avons essayé d'obtenir ces composés cristallisés, nous n'avons pu y parvenir, les produits obtenus étant déliquescents. Ainsi, nous avons pensé isoler le chlorhydrate en envoyant un courant de gaz chlorhydrique bien sec dans l'amine dissoute dans l'éther anhydre : le chlorhydrate n'a pas précipité malgré un refroidissement énergique.

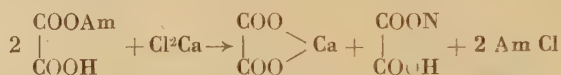
Ne pouvant opérer avec un sel bien cristallisé, nous avons adopté la méthode suivante : l'amine est redistillée en présence de soude fondue, puis pesée et mise en suspension dans une petite quantité d'eau. On la neutralise alors par une quantité équimoléculaire d'acide chlorhydrique dilué, en présence de teinture de tournesol. On sait que ces amines sont des bases fortes et la neutralisation se trouve située dans la zone de virage. En effet si grossièrement, on prend le pH de la solution, par la méthode de O. Guillaumin (1), on constate

(1) O. GUILLAUMIN. — *Bull. Soc. Chim. Biol.* (1923), t. V, p. 455 et 1924. t. VI, p. 14.

qu'il ne varie pour nos cinq bases que dans les limites assez étroites comprises entre environ 5,8 et 6,4.

C'est pourquoi nous avons indiqué pour chaque solution le pH approximatif expérimentalement obtenu par la méthode de O. Guillaumin.

On peut aussi préparer le soluté à injecter à partir des oxalates acides de pentényl et de diallyléthylamine; on utilise la réaction ci-dessous :



et on procède de la manière suivante :

On ajoute à la solution aqueuse d'oxalate d'amine, la quantité correspondante de chlorure de calcium. il se précipite l'oxalate de calcium, on filtre, le soluté est rendu acide par la présence de ClH, libre, on le neutralise, soit avec une petite quantité de bicarbonate de soude jusqu'à cessation d'effervescence, soit à l'aide d'une solution normale de soude.

Dose mortelle. — Les auteurs (1) ne sont pas d'accord sur la définition de ce qu'il est convenu de nommer dose mortelle, certains indiquent une demie heure, d'autres plusieurs heures. Nous avons adopté comme pour les nitriles, la plus petite quantité qui tue l'animal en une heure.

(1) GUGENHEIM. — *Les amines biologiques*, 1 vol. (1934). Baillière, édit., v. p. 162, 163, 373, 375.

LA PENTÉNYLAMINE : $\text{CH}^2 = \text{CH} - \text{CH}^2 - \text{CH}^2 - \text{CH}^2 - \text{NH}^2$

Sur la grenouille.

La penténylamine est injectée à l'état de chlorhydrate en solution aqueuse.

Le pH de cette solution est 6,2.

1 cc. de cette solution correspond à 0,076 de base à l'état pur. La base a été pesée et saturée par une solution d'acide chlorhydrique.

Nombre de CC.	0,1	0,2	0,3	0,3	0,4
Poids de l'animal	15 gr.	17 gr.	16 gr.	14 gr.	17 gr.
Doses par kgr.	0,50	0,88	1 42	1,62	1,78
Mort en	Survie	Survie	2 h.	50'	1 h. 10
Dose mortelle : 1 gr. 62 par kgr. d'animal.					

Nous avons préparé une autre solution d'amine à partir de l'oxalate acide de cette amine, ainsi qu'il a été indiqué plus haut. Dans cette nouvelle solution, 1 cc. correspond à

$$\frac{85 \times 0,5057}{175 \times 10} = 0,0245$$

[0,5057 étant le poids d'oxalate acide pesé.

85 le poids moléculaire de la penténylamine.

175 le poids moléculaire de l'oxalate acide de la penténylamine.

10 cc. la dilution].

Le pH de cette nouvelle solution est 6.

Nombre de CC.	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9
Poids de l'animal	16 gr.	17 gr.	14 gr.	15 gr.	13 gr.	14 gr.
Doses par kgr.	0,61	0,72	1,05	1,14	1,50	1,57
Mort en	Survie	Survie	3 h.	3 h.	1 h.	1 h.

Dose mortelle : 1 gr. 50 par kgr. d'animal.

Sur le cobaye.

La penténylamine est injectée à l'état de chlorhydrate en solution aqueuse.

Le pH de cette solution est 6,5.

1 cc. de cette solution correspond à 0 gr. 1358 de base pure.

Nombre de CC.	0,4	0,6	0,8	0,9	1 cc	1 cc	1,1
Poids de l'animal	510 gr.	400 gr.	440 gr.	480 gr.	525 gr.	490 gr.	480 gr.
Doses par kgr.	0,10	0,20	0,24	0,25	0,25	0,27	0,31
Mort en	survie	2 h. 1/2	2 h.	1 h.	1 h.	1 h.	40'

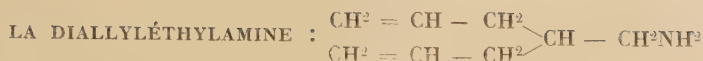
Dose mortelle : 0 gr. 25 par kgr. d'animal.

Sur le rat.

Nous avons employé la même solution que pour le cobaye.

Nombre de cc.	0,4	0,5	0,6	0,7
Poids de l'animal	217 gr.	200 gr.	210 gr.	210 gr.
Doses par kgr.	0,25	0,33	0,38	0,45
Mort en	4 h.	2 h. 45	1 h.	1/2 h.

Dose mortelle : 0 gr. 38 par kgr. d'animal.



Sur la grenouille.

La diallyléthylamine est injectée à l'état de chlorhydrate en solution aqueuse.

Le pH de cette solution est 5,4.

1 cc. de cette solution correspond à 0,0081 de diallyléthylamine à l'état de base pure.

Nombre de cc.	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8
Poids de l'animal	15 gr.	13 gr.	16 gr.	17 gr.	15 gr.	14 gr.
Doses par kgr.	0,16	0,24	0,25	0,28	0,37	0,46
Mort en	survie	4 h.	1 h. 1/2	2 h.	1 h.	20'
La dose mortelle est 0 gr. 37 par kgr. d'animal.						

Nous avons préparé une autre solution d'amine à partir de l'oxalate acide de cette amine. Dans cette nouvelle solution de pH=5, 1 cc. correspond à 0,00059 d'amine pure calculée comme il a été dit pour la penténylamine.

$$0,1024 \times 125$$

$$215 \times 10$$

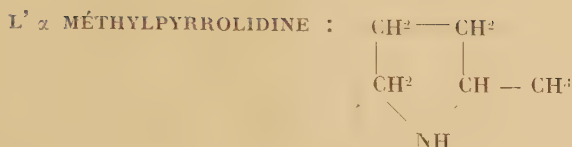
[0,1024 est le poids d'oxalate pesé.

125, le poids moléculaire de la diallyléthylamine.

215, le poids moléculaire de l'oxalate acide.

10, la dilution].

Nombre de cc.	0,6	0,7	0,8	0,9	1 cc.
Poids de l'animal	13 gr.	17 gr.	15 gr.	14 gr.	13 gr.
Doses par kgr.	0,27	0,24	0,31	0,34	0,45
Mort en	survie	7 h.	3 h.	1 h.	40'
La dose mortelle est 0 gr. 34 par kgr. d'animal.					



Sur la grenouille.

On emploie la base à l'état de chlorydrate, solution aqueuse, dont le pH 6,2.

1 cc. de cette solution correspond à 0,11 de base pure.

Nombre de CC.	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7
Poids de l'animal	18 gr.	16 gr.	14 gr.	17 gr.	16 gr.	13 gr.
Doses par kgr.	0,12	0,21	0,33	0,34	0,43	0,62
Mort en :	Survie	5 h	2 h.	2 h.	1 h.	15 min.
La dose mortelle est 0,43 par kgr. d'animal.						

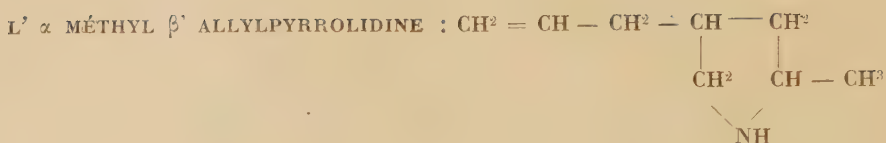
Sur le cobaye.

Nombre de CC	0,9	1 cc	1,1	1,2	1,3	1,4
Poids de l'animal	455 gr.	475 gr.	465 gr.	500 gr.	535 gr.	480 gr
Doses par kgr.	0 21	0,25	0,28	0,29	0,29	,35
Mort en :	Survie	Survie	3 h.	1 h 1/2	1 h.	10 min.
La dose mortelle est 0,29 par kgr. d'animal.						

Sur le rat.

Nous avons employé la même solution que pour le cobaye.

Nombre de CC.	0,6	0,7	0,8	0,9	1 cc
Poids de l'animal	205 gr	240 grs	217 gr.	220 gr.	215 gr.
Doses par kgr.	0,30	0,31	0,44	0,49	0,56
Mort en :	Survie	Survie	1 h. 1/2	50 min	30 min.
La dose mortelle est 0,49 par kgr. d'animal.					



Sur la grenouille.

Cette pyrrolidine est injectée à l'état de chlorhydrate en solution aqueuse :

Le pH de cette solution est 5,9.

1 cc. correspond à 0,006 de base pure.

Nombre de CC	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5
Poids de l'animal	18 gr.	16 gr.	17 gr.	19 gr.	20 gr.
Doses par kgr.	0,03	0,07	0,10	0,12	0,15
Mort en :	Survie	Survie	2 h. 1/2	1 h.	45 min.

La dose mortelle est 0 gr. 12 par kgr. d'animal.

Sur le cobaye.

Cette amine est injectée à l'état de chlorhydrate en solution aqueuse dont le pH est 6,2.

1 cc. correspond à 0,122 de base.

Nombre de CC.	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,9
Poids de l'animal	450 gr.	465 gr.	510 gr.	490 gr.	530 gr.	445 gr.
Doses par kgr.	0,02	0,05	0,07	0,10	0,11	0,24
Mort en :	Survie	2 h.	1 h.	1 h.	10 min.	1/4 d'h.

La dose mortelle est 0,07 par kgr. d'animal.

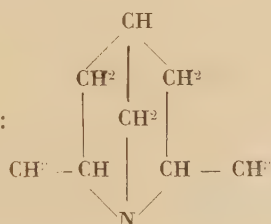
Sur le rat.

Nous avons employé la même solution.

Nombre de CC.	0,2	0,3	0,4	0,5
Poids de l'animal	300 gr.	382 gr.	330 gr.	355 gr.
Dose par kgr.	0 08	0.09	0,14	0 17
Mort en :	Survie	1 h. »	10 min.	20 min.

La dose mortelle est de 0,09 par kgr. d'animal.

DIMÉTHYL. 2. 6. AZA. 1 NORCAMPHANE :



Sur la grenouille.

La base est employée à l'état de chlorhydrate en solution aqueuse dont le pH=5,8.

1 cc. de cette solution correspond à 0,013 de base pure.

Nombre de CC.	0,1	0,2	0 3	0,4	0,5
Poids de l'animal	15 gr.	18 gr.	20 gr.	18 gr.	21 gr.
Doses par kgr.	0,09	0,15	0 20	0,30	0,32
Mort en :	Survie	5 h.	4 h.	1 h.	1 h 1/2

La dose mortelle est 0,30 par kgr. d'animal.

Sur le cobaye.

La solution est préparée comme précédemment, 1 cc. correspond à 0,137 de base pure, le pH est 6,4.

Nombre de CC.	0,3	0,4	0,5	0,5	0,6	0,7
Poids de l'animal	445 gr.	460 gr.	525 gr.	510 grs	570 gr.	485 gr
Doses par kgr.	0,09	0,12	0,10	0,10	0,14	0,20
Mort en :	Survie	Survie	1 h. 1/2	Survie	1 h.	15 min.

La dose mortelle est de 0,14 par kgr. d'animal.

Sur le rat.

La solution est la même que celle employée pour le cobaye

Nombre de CC.	0,2	0,3	0,4	0,5
Poids de l'animal	220 gr	210 gr.	260 gr.	200 gr.
Doses par kgr.		0,19	0,21	0,34
Mort en :	Survie	1 h.	6 h.	40 min.

La dose mortelle est 0,19 par kgr d'animal.

B. == Comparaison des amines obtenues avec les amines voisines

I. — Amines à chaînes linéaires

Nom du produit injecté	Nature de la Solution	Animal	Mode d'Administration	Dose toxique en gr. par kg.	Auteurs et Dates
Amylamine $\begin{array}{c} \text{CH}^3 \\ \diagup \\ \text{CH} - \text{CH}^2 - \text{CH}^2 - \text{CH}^2\text{NH}^2 \\ \diagdown \\ \text{CH}^3 \end{array}$	Chlorhydrate en sol aqueuse	chien	s/cut.	5 gr.	O. Künnehan 1928
Penténylamine $\text{CH}^2 \quad \text{CH} - \text{CH}^2 - \text{CH}^2 - \text{CH}^2 - \text{CH}^2\text{NH}^2$	»	lapins	per os.	4 gr.	E. Nebelthau 1935
	»	grenouille	s/cut.	{ 1 gr. 62	
		cobaye	int. pérît.	{ 1 gr. 50	
		rat	s/cut.	{ 0 gr. 25	
				{ 0 gr. 39	
Diallyléthylamine $\begin{array}{c} \text{CH}^2 = \text{CH} - \text{CH}^2 \\ \text{CH}^2 \quad \text{CH} - \text{CH}^2 \end{array} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{CH} - \text{CH}^2\text{NH}^2 \\ \diagdown \end{array}$	»	grenouille	s/cut.	{ 0 gr. 37	
		cobaye	int. pérît.	{ 0 gr. 34	
		rat	s/cut.	{ 0 gr. 16	
				{ 0 gr. 17	

B. == *Comparaison des amines obtenues avec les amines voisines (suite)*
 II. — **Amines cycliques pyrrolidines et pipéridines**

Nom du produit injecté	Nature de la Solution	Animal	Mode d'Administration	Dose toxique en gr. par kg.	Auteurs et Dates
N. Méthylpyrrolidine $\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \\ \quad \\ \text{CH}_2 \quad \text{CH}_2 \end{array}$	Chlorhydrate et tartrate	chat	?	0 gr. 05 à 0 gr. 07	K. Löffler et G. Freytag 1909
NCH_3 z Méthylpyrrolidine $\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \\ \quad \\ \text{CH}_2 \quad \text{CH} - \text{CH}_3 \end{array}$	Chlorhydrate	grenouille cobaye rat	s/cut. intr. pérít. s/cut.	0 gr. 43 0 gr. 29 0 gr. 49	
NH y Méthyl 1/2 allylpyrrolidine $\begin{array}{c} \text{C}_3\text{H}_5 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \\ \quad \\ \text{CH}_2 \quad \text{CH} - \text{CH}_3 \end{array}$	"	grenouille cobaye rat	s/cut. intr. pérít. s/cut.	0 gr. 12 0 gr. 07 0 gr. 09	
NH Diméthyl 2-6 aza.1.norcamphane $\begin{array}{c} \text{CH} \\ \\ \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \\ \quad \\ \text{CH} \quad \text{CH} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH} - \text{CH}_3 \end{array}$	"	grenouille cobaye rat	s/cut. intr. pérít. s/cut.	0 gr. 30 0 gr. 14 0 gr. 19	

Nom du produit injecté	Nature de la Solution	Animal	Mode d'Administration	Dose toxique en gr. par kg.	Auteurs et Dates
Pipéridine $ \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H}^2\text{C} \quad \text{CH}^2 \\ \quad \\ \text{H}^2\text{C} \quad \text{CH}^2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{NH} \end{array} $	Chlorhydrate	lapin	s/cut.	0 gr. 50	R. et C. Wollfenstein 1901
α Méthylpipéridine $ \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H}^2\text{C} \quad \text{CH}^2 \\ \quad \\ \text{H}^2\text{C} \quad \text{CH} - \text{CH}^3 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{NH} \end{array} $	"	"	"	0 gr. 30	id.
αα' Diméthylpipéridine $ \begin{array}{c} \text{NH} \\ \\ \text{CH}^2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H}^2\text{C} \quad \text{CH}^2 \\ \quad \\ \text{CH}^3 - \text{CH} \quad \text{CH} - \text{CH}^3 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{NH} \end{array} $	"	"	"	0 gr. 40	id.
N. Méthylpipéridine $ \begin{array}{c} \text{CH}^2 \quad \text{CH}^2 \\ \quad \\ \text{CH}^2 \quad \text{CH}^2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{N} \quad \text{CH}^3 \end{array} $	"	"	"	0 gr. 40	id.

B. Comparaison des amines obtenues avec les amines voisines (suite)

Nom du produit injecté	Nature de la solution	Animal	Mode d'Administration	Dose toxique en gr. par kg.	Auteurs et Dates
2. Propylpipéridine (coniine) $ \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{H}^2\text{C} \quad \diagdown \text{CH}^2 \\ \quad \quad \\ \text{H}^2\text{C} \quad \quad \text{CH} - \text{C}^3\text{H}_7 \end{array} $	Chlorhydrate	lapin	s/cut.	0,09	
N. Éthylpipéridine $ \begin{array}{c} \text{NH} \\ \\ \text{CH}_2 \end{array} $	"	"	"	0 01	
$ \begin{array}{c} \text{CH}^2 \\ \\ \text{H}^2\text{C} \quad \text{CH}^2 \\ \quad \quad \\ \text{H}^2\text{C} \quad \quad \text{CH}^2 \end{array} $					
N. Propylpipéridine $ \begin{array}{c} \text{NC}^2\text{H}_5 \\ \\ \text{H}^2\text{C} \end{array} $	"	"	"	0,01	
$ \begin{array}{c} \text{H}^2\text{C} \quad \text{CH}^2 \\ \quad \quad \\ \text{H}^2\text{C} \quad \quad \text{CH}^2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{NC}^3\text{H}_7 \end{array} $					

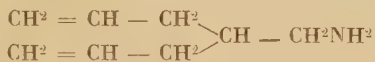
CONCLUSION

Le but primitif de notre travail était d'étudier les conditions de formation des cycles pyrrolidiniques et pipéridiniques à partir des amines éthyléniques 1-4.

Ce but n'a pas été entièrement atteint, car, il nous a fallu mettre d'abord au point la préparation de deux amines, l'une inconnue, la penténylamine :



L'autre, fort peu étudiée, la diallyléthylamine :



Nous avons obtenu ces deux amines à l'état de pureté, ainsi qu'un certain nombre de leurs dérivés caractéristiques.

Au cours de leur préparation, nous avons été amenés à étudier les meilleures conditions de préparation des nitriles correspondants, l'allyl et le diallylacétonitrile.

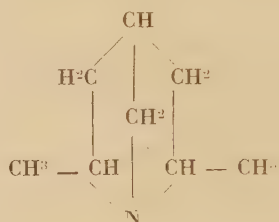
Nous avons montré notamment que l'allylation du cyanacétate d'éthyle quel que soit le mode opératoire, conduisait presque exclusivement au dérivé diallylé.

Alors que le diallylacétonitrile et par suite la diallyléthylamine peuvent s'obtenir avec d'excellents rendements, à partir du bromure d'allyle et du cyanacétate d'éthyle, l'allylacétonitrile et la penténylamine, ne peuvent se préparer commodément qu'à partir de l'acide allylacétique. L'action de l'acide bromhydrique sur la penténylamine nous a permis de réaliser une nouvelle synthèse de l' α méthylpyrrolidine.

Le même réactif agissant sur la diallyléthylamine, nous a conduit à de nouveaux composés hétérocycliques, l'allylméthyl-pyrrolidine et le diméthyl 2-6 aza 1-norcamphane.

Alors que la formation de la méthylpyrrolidine et de l'allylméthylpyrrolidine semble être difficile, l'azanorcamphane se fait, au contraire, très aisément.

Il semble que cette facilité de formation doit être rapportée à la présence d'un cycle pipéridinique dans ce composé.



Ces résultats s'accorderaient bien avec ceux de J. Von Braun (1) qui attribue une plus grande stabilité au cycle azoté hexatomique qu'au cycle pyrrolidinique.

L'azanorcamphane renfermant un noyau nouveau, nous avons été amené à étudier son action pharmacologique et à la comparer à celle de ses deux isomères la diallyléthylamine et l' α méthyl β' allylpyrrolidine.

La toxicité de la diallyléthylamine est exaltée dans le composé pyrrolidinique, la méthylallylpyrrolidine; elle redevient ce qu'elle était pour la diallyléthylamine dans l'azanorcamphane.

Enfin, nous avons examiné l'action pharmacologique des différentes substances étudiées, afin de compléter notamment les données relatives à la toxicité des nitriles.

Voici la liste des corps nouveaux que nous avons obtenus :
le diallylcyanacétate d'éthyle
la penténylamine

son chlorhydrate
son picrate
son oxalate acide

(1) J. VON BRAUN. — *Ber. chem. Gess.*, t. 44, p. 1252-1260 (5) (1911).

le chloroplatinate de diallyléthylamine

le picrate

l'oxalate acide

la méthyl allylpyrrolidine

son picrate

le diméthyl 2-6 aza. 1. norcamphane

son chloroplatinate

son picrate.

En outre, nous avons indiqué ou précisé de nouvelles préparations pour :

le pentènenitrile

le diallylacétonitrile

le dipropylacétonitrile

la diallyléthylamine

l' α méthylpyrrolidine.

Vu, bon à imprimer :

Le Président de la Thèse,
M. SOMMELET.

Vu :

Le Doyen de la Faculté,
P. GUÉRIN.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- G. BEDEL. — *Journ. Pharm. et Chim.* (1924), (7), t. 30, p. 189.
- A. BEHAL. — *Bull. Soc. Chim.* (1887), (2), t. 47, p. 875.
- EENOIT (Mlle) et R. HERZOG. — *Bull. Sc. pharmacol.* (1935), t. 47, p. 102-109.
- J. VON BRAUN. — *Ber. chem. Gesell.* (1911), t. 44, p. 1252-1260.
- *Ber. chem. Gesell.* (1910), t. 43, p. 2864-2879.
- *Liebigs Ann.* (1911), t. 382, p. 1.
- et STEINDORF. — *Bull.* (1910), (3), t. 34, p. 1.301.
- A.-C. BROWN et T.-R. FRASER. — *Proc. of the Roy. Soc.*, Edimbourg (1869), t. 59, p. 556.
- C. CHAUSSIN. — D.E.S. n° 553 (1934), Paris, p. 22-25.
- COLLIE et SCHRYVER. — *Chem. Soc.* (1890), t. 57, p. 774.
p. 1.503.
- R. CORNUBERT et MAUREL. — *Bull. Soc. chim.* (1931), t. 49,
- A. DESGREZ. — *C.R. Acad. Sc.* (1911), t. 152, p. 1.707.
- *C.R. Acad. Sc.* (1911), t. 153, p. 895.
- R. DOLIQUE. — *Ann. chim.* (1931), (10), t. 15, p. 425.
- VAN EPPS et REID. — *Ann. chem. Soc.* (1916), t. 38, p. 2.128.
- ERRERA. — *Gazz. chem. Ital.* (1896), (2), t. 26, p. 246.
- E. FIQUET. — *Arch. intern. Pharmacod.* (1900), t. 7, p. 307-354.

- E. FISCHER et BRIEGER. — *Ber chem. Gess.* (1915), (9), t. 48, p. 1.515-1.530.
- P. FLEURY et LEVALTIER. — *Bull. Soc. chim.* (1924), t. 36, p. 909
(1925), t. 37, p. 330.
- FREYLN (Melle). — *Ann. chim. phys.* (1910), (8), t. 19, p. 566.
- S. GABRIEL. — *Ber. chem. Gess.* (1888), t. 21, p. 1049-1057.
- S. GABRIEL et ESCHENBACH. — *Ber. chem. Gess.* (1897), t. 30, p. 1124-1125.
- V. GRIGNARD. — *Bull. Soc. chim.* (1929), t. 45, p. 982, et 1019.
- A. GUBLER. — *Journ. Pharm. chim.* (1873), (4), t. 17, p. 226.
- A. GUGENHEIM. — Les amines biologiques. *Edition française de A. BERTHELOT. A. R. PREVOST et G. KARL*, 1 vol. Paris 1934, J.B. BAILLEREZ et Fils édit. p. 42 à 77-162-163-373-375.
- O. GUILLAUMIN. — *Bull. Soc. chim. biol.* (1923), t. 5, p. 455.
(1924), t. 6, p. 14.
- HALLER et BLANC. — *C. R. Ac. Sc.* (1901), t. 131, p. 384.
- R. HAMET. — *Arch. intern. pharmacod.* (1930), t. 38, p. 382.
- HAWORTH et HIRST. — *J. Chem. Soc. London* (1926), t. 129, pp. 1858-1868.
- L. HENRY. — *Jahresberichte.* (1889), t. I, p. 638.
— Sur les nitriles alcools alphas, (1898), 1 vol. Hayez, imp. Bruxelles, p. 175 et suivantes.
- P. HENRY. — *Bull. Acad. Roy de Belg.* (1889), (3), t. 18, p. 678.
- J.C. HESSLER et R.M. LAMB. — *Am chem. soc.* (1916), t. 38, p. 909-916.
- HORING et BAUM. — *C.* (1907), II, p. 1030.
- de JONG (Melle) et J.P. WIBAUT. — *Rec. Tr. P.B.* (1930), t. 49, p. 237-246.

E.G.S. JONES et KENNES. . . *J. Chem. Soc.* (1932), t. 2, p. 711-715.

KARRACHE, NAB et MAYO. — *Am. chem. soc.* (1933), t. 55. p. 2521-2531.

O. VON KUNNEMANN. — *Deutch. Tieratz. Wochensch.* (1928). t. (36)). p. 79-81.

F.B. LA FORGE. — *Am. chem. Soc.* (1928) t. 50, p. 2471-2477-2479.

C. LIEBERMANN et G. CYBULPKI. — *Ber. chem. Gess.* (1896), t. 26, p. 2050-2051.

K. LOFFLER et G. FREYTAG. *Ber. chem. Gess.* (109), t. 42, p. 3427-3431.

MAILHE. — *Bull. Soc. chim.* (1918). t. 23,2.

MEINSENHEIMER et LINY. — *Lieb. Ann.* (1930), t. 479, p. 211.

J. MEURICE. — *Arch. intern. pharmacod.* (1900), t. 7, p. 11-53.

V. MEYER et P. JACOBSON. — *Lerhbuch. d. org. chem.*, t. I, 2^e edit. 1909, p. 347.

J. A. MITCHELL et A.E. REID. — *Am. chem. Soc.* (1931), (1), t. 53, p. 323.

MOUREU et VALEUR — *Ann. chim. phys.* (1912), t. 27, p. 245-267.

OBERREIT. — *Ber. chem. Gess.* (1896), t. 29, p. 2005.

ORGANIC Synthèse. — T. I, p. 3. John Wiley et Sons, Inc. N.Y. (1921).

PAAL et HOERMANN. — *Ber. chem. Gess.* (1889), t. 22, p. 3225.

R. PAUL. — *Bull. Soc chim* (1933). (4), t. 53, p. 417.

— Thèse Doct. es. sc. Paris, (1932), Masson édit. p. 8.
p. 34, 32, 33, 37, 38, 45, 48, 49, 52.

RAMART LUCAS (Mme). — *Bull. soc. chim.* 1932, t. 53, p. 291

- et Melle. AMAGAT. — *Anna chim. phys* (1927), (3) et. 10, p. 272.
- REID HUNT. — *Arch. intern. pharmacod.* (1904), t. 12, p. 447-495.
- ROMBURG. — *Rec. Tr. P.B.* (1886), t. 5, p. 248.
- ROTH et EISENLOHR. — *Refrotométrisch Hilfsbuch*, 1911, Leipzig.
- O. STEPHENS. — *J. Soc. chim. Ind.* (1924), t. 43, p. 313-314-327-328.
- G. SANNIE. — *Bull. Soc. Chim. Biol.* (1933), t. 15, p. 1436 et suivantes.
- (1934), t. 16, p. 562 —
- J. TOFFEL et G. FENNER. — *Ber. chem. Gess.* 1898, t. 31, p. 906-913.
- F. ULLMAN. — *Travaux pratiques de chimie organique*. Dunod édit. Paris, (1904), p. 173.
- R. VERBRUGGE. — *Arch. intern. pharmacod.* (1899), t. 5, p. 161-197.
- A.L. WALTER et S. M. Mc. ELVAIN. — *Am. chem. Soc.* (1934), t 56 p. 1614-1616.
- E. et W. WOLFFENSTEIN. — *Ber. chem. Gess.* (1901), t. 34, p. 2408-2410.
-

Angers. — L'Imprimerie de l'Anjou. 21, bould Gaston-Dumesnil.
